

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.10.27	(73) Titular(es): REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. 777 OLD SAW MILL RIVER ROAD TARRYTOWN, NY 10591 US
(30) Prioridade(s): 2008.10.29 US 260307	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.08.17	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.10 086/2013	(72) Inventor(es): NICHOLAS J. PAPADOPOULOS US TAMMY T. HUANG US JOEL H. MARTIN US JEANETTE L. FAIRHURST US
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ANTICORPOS HUMANOS COM ELEVADA AFINIDADE PARA RECEPTORES DE IL-4 HUMANA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UM ANTICORPO HUMANO ISOLADO OU OS FRAGMENTOS DESSE ANTICORPO QUE SE LIGAM AO RECEPTOR ALFA DE INTERLEUCINA-4 HUMANA (RΑ-IL-4H) COM ELEVADA AFINIDADE (K0), CAPAZ DE BLOQUEAR A ACTIVIDADE DE IL-4H E DE IL-13H.

RESUMO

ANTICORPOS HUMANOS COM ELEVADA AFINIDADE PARA RECEPTORES DE IL-4 HUMANA

A presente invenção tem por objecto um anticorpo humano isolado ou os fragmentos desse anticorpo que se ligam ao receptor alfa de interleucina-4 humana ($R\alpha$ -IL-4h) com elevada afinidade (K_0), capaz de bloquear a actividade de IL-4h e de IL-13h.

DESCRIÇÃO

ANTICORPOS HUMANOS COM ELEVADA AFINIDADE PARA RECEPTORES DE IL-4 HUMANA

ANTECEDENTES

A interleucina-4 (IL-4, também conhecida como o factor de estimulação de células B ou FEB-1) foi originalmente caracterizada pela sua capacidade para estimular a proliferação de células B em resposta a concentrações baixas de anticorpos dirigidos a imunoglobulinas de superfície. A IL-4 tem demonstrado possuir um largo espectro de actividades biológicas, incluindo a estimulação do crescimento de células T, mastócitos, granulócitos, megacariócitos e eritrócitos. A IL-4 induz a expressão de moléculas do principal complexo de histocompatibilidade da classe II em células B inactivas e aumenta a secreção dos isotipos de IgE e de IgG1 por meio de células B estimuladas.

As actividades biológicas de IL-4 são mediadas pelos receptores específicos da superfície celular para IL-4. O receptor alfa de IL-4 humana ($R\alpha$ -IL-4h) (SEQ ID N°. 274) está descrito, por exemplo, nas patentes norte-americanas N°. 5.599.905, 5.767.065 e 5.840.869. Os anticorpos contra R-IL-4h estão descritos nas patentes norte-americanas N°. 5.717.072 e 7.186.809.

Os processos para produzir anticorpos úteis como agentes terapêuticos humanos incluem a geração de anticorpos quiméricos e anticorpos humanizados (ver, por exemplo, a patente norte-americana 6.949.245). Ver, por exemplo, WO 94/02602 e US 6.596.541, que descrevem processos para a

geração de ratos transgênicos não humanos capazes de produzir anticorpos humanos.

Os processos para utilizar os anticorpos contra R-IL-4 estão descritos nas patentes norte-americanas N°s. 5.714.146, 5.985.280 e 6.716.587.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção providencia:

1. Um anticorpo ou um seu fragmento de ligação a um antígeno que se liga especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h) (SEQ ID N°. 274), contendo uma região variável de cadeia pesada (RVCP) compreendendo a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 162 e uma região variável de cadeia leve (RVCL) compreendendo a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 164;
2. Um anticorpo humano ou um seu fragmento de ligação a um antígeno, que se liga especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h) (SEQ ID N°. 274), contendo três sequências de regiões de determinação de complementaridade de cadeia pesada (RDCP) compreendendo as SEQ ID N°. 148, 150 e 152, respectivamente e três sequências de regiões de determinação de complementaridade de cadeia leve (RDCL) compreendendo as SEQ ID N°. 156, 158 e 160, respectivamente;
3. Uma molécula de ácido nucleico que codifica o anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno de (2);
4. Um vector que compreende a molécula de ácido nucleico de (3);
5. Uma célula hospedeira isolada que compreende o vector de (4);

6. Um processo de produção de um anticorpo ou de um seu fragmento de ligação ao antigénio que se liga especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h) compreendendo o crescimento da célula hospedeira de (5) em condições em que o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio é expresso e a recuperação do anticorpo ou do fragmento de ligação ao antigénio assim expresso;
7. Utilização do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antigénio de acordo com (1) ou (2) no fabrico de um medicamento para o tratamento de asma ou de dermatite atópica;
8. Uma composição terapêutica que compreende o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio de acordo com (1) ou (2) e um veículo aceitável;
9. O anticorpo ou o fragmento de anticorpo de acordo com (1) ou (2) para ser utilizado no tratamento de asma ou de dermatite atópica.

Descrevem-se aqui anticorpos humanos, preferencialmente anticorpos humanos recombinantes, que se ligam especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h). Os anticorpos humanos são caracterizados pela ligação a R-IL-4h com uma elevada afinidade e pela capacidade para neutralizar a actividade de IL-4h. Em modalidades específicas, os anticorpos humanos são capazes de bloquear a ligação do complexo de IL-13h/R1-IL-13h a R-IL-4h, e assim inibir a sinalização por IL-13h. Os anticorpos podem ter um comprimento completo (por exemplo, um anticorpo IgG1 ou IgG4) ou podem compreender apenas uma porção de ligação ao antigénio (por exemplo, um fragmento Fab, F(ab')₂ ou scFv) e podem ser modificados para uma funcionalidade efectiva, por exemplo, para eliminar as funções efectoras residuais (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164: 1925-1933).

Também se descreve aqui um anticorpo ou um seu fragmento de ligação a um antigénio, que se liga especificamente a R-IL-4h (SEQ ID N°. 274) com uma K_D de cerca de 300 pM ou menos, conforme medido por ressonância plasmónica de superfície, num ensaio monomérico ou dimérico. Numa modalidade mais específica, o anticorpo ou uma porção do anticorpo de ligação a um antigénio exibe uma K_D de cerca de 200 pM ou menos, cerca de 150 pM ou menos, cerca de 100 pM ou menos ou cerca de 50 pM. Nas várias modalidades, o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio bloqueia a actividade de IL-4h com uma CI_{50} de cerca de 100 pM ou menos, conforme medido por meio de um bioensaio com luciferase. Em modalidades mais específicas, o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio exibe uma CI_{50} de cerca de 50 pM ou menos, cerca de 30 pM ou menos ou cerca de 25 pM ou menos, conforme medido por meio de um bioensaio com luciferase STAT6. Nas várias modalidades, o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio bloqueia a actividade de IL-13h com uma CI_{50} de cerca de 100 pM ou menos, cerca de 90 pM ou menos, cerca de 50 pM ou menos ou cerca de 20 pM ou menos, conforme medido por meio de um bioensaio com luciferase STAT6.

Numa modalidade, o anticorpo ou o fragmento do anticorpo da presente invenção contém o par de sequências de RVCP e de RVCL (RVCP/RVCL) das SEQ ID N°. 162/164. Exemplos de anticorpos que têm este par de sequências de RVCP/RVCL incluem o anticorpo designado por H4H098P.

Numa modalidade, o anticorpo da presente invenção compreende uma RVCP e uma RVCL codificada pelo par de sequências de nucleótidos SEQ ID N°. 161/163.

De acordo com algumas modalidades, a presente invenção providencia anticorpos anti-R-IL-4h ou os seus fragmentos de

ligação a um antígeno com as sequências de R1DCP/R2DCP/R3DCP/R1DCL/R2DCL/R3DCL seleccionadas a partir das SEQ ID N°s. 148/150/152/156/158/160. Exemplos de anticorpos que têm estas sequências R1DCP/R2DCP/R3DCP/R1DCL/R2DCL/R3DCL incluem o anticorpo designado por H4H098P (SEQ ID N°s. 148/150/152/156/158/160).

Noutra modalidade, a presente invenção tem por objecto um anticorpo humano ou um fragmento do anticorpo que compreende as sequências de RDCP e de RDCL codificadas pelas sequências de nucleótidos SEQ ID N°. 147, 149, 151, 155, 157 e 159.

Numa modalidade específica, o anticorpo anti-R-IL-4h ou o fragmento de ligação ao antígeno da presente invenção compreende uma RVCP que compreende a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 162 e uma RVCL que compreende a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 164 e é caracterizado por uma K_D de cerca de 100 pM ou menos (substrato monomérico) ou 70 pM ou menos (substrato dimérico); uma K_D de cerca de 160 pM ou menos (substrato monomérico) ou 40 pM ou menos (substrato dimérico), a 25 °C e 37 °C, respectivamente; e uma CI_{50} de cerca de 10 pM ou menos (substrato dimérico de 25 pM) ou cerca de 100 pM ou menos (substrato monomérico de 200 pM), que é capaz de bloquear a actividade tanto de IL-4h como de IL-13h, com uma CI_{50} de cerca de 30 pM ou menos (conforme medido pelo bioensaio) e reage de forma cruzada com R-IL-4 de macaco.

Também se descreve aqui um anticorpo ou um fragmento de ligação a um antígeno que compreende as sequências de R1DCP/R2DCP/R3DCP/R1DCL/R2DCL/R3DCL a partir de um par de RVCP e RVCL, em que as sequências de RVCP/RVCL se seleccionam nas SEQ ID N°. 162/164.

A presente invenção engloba anticorpos anti-R-IL-4h com uma matriz de glicosilação modificada. Nalgumas aplicações, a modificação para eliminar sítios de glicosilação indesejáveis pode ser útil ou um anticorpo a que falte um radical de fucose presente na cadeia oligossacárida, por exemplo, para aumentar a função de citotoxicidade celular dependente do corpo (CCDA) (ver Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Noutras aplicações, pode-se fazer uma modificação de uma galactosilação de modo a modificar a citotoxicidade dependente do complemento (CDC).

Adicionalmente, descreve-se aqui vectores de expressão recombinantes que comportam as moléculas de ácidos nucleicos da presente invenção e células hospedeiras nas quais esses vectores tenham sido incluídos, assim como os processos para a preparação dos anticorpos ou dos fragmentos de ligação ao antigénio da presente invenção, obtidos por cultura das células hospedeiras da presente invenção. A célula hospedeira pode ser uma célula procariótica ou eucariótica, de preferência, a célula hospedeira é uma célula de *E. coli* ou uma célula de mamífero, tal como uma célula de OHC (ovário de hamster chinês).

Ainda se descreve aqui uma composição que compreende um anticorpo humano recombinante, que se liga especificamente a R-IL-4h e um veículo aceitável.

Descrevem-se aqui os processos para a inibição da actividade IL-4h utilizando um anticorpo ou uma porção desse anticorpo de ligação ao antigénio. Em modalidades específicas, os anticorpos aqui descritos também bloqueiam a ligação do complexo de IL-13h/R1-IL-13h a R-IL-4h. Numa modalidade, o processo compreende o contacto de R-IL-4h com um anticorpo aqui descrito ou com uma porção desse anticorpo

de ligação ao antigénio, de tal modo que iniba a actividade de IL-4h ou de IL-4h/IL-13h. Noutra modalidade, o processo compreende a administração de um anticorpo aqui descrito ou de uma porção desse anticorpo de ligação ao antigénio a um ser humano que sofra de um distúrbio que seja melhorado pela inibição da actividade de IL-4h ou de IL-4h/IL-13h. O distúrbio tratado é qualquer doença ou estado clínico que seja melhorado, inibido ou prevenido pela eliminação, inibição ou redução da actividade de IL-4h ou de IL-4h/IL-13h.

Os distúrbios relacionados com IL-4 que se tratam por meio dos anticorpos ou dos fragmentos dos anticorpos aqui descritos incluem, por exemplo, artrite (incluindo artrite séptica), herpetiformes, urticária idiopática crónica, escleroderma, cicatrização hipertrófica, doença de Whipple, hiperplasia benigna da próstata, distúrbios pulmonares, tais como asma ligeira, moderada ou grave, distúrbios inflamatórios, tais como doença inflamatória do intestino, reacções alérgicas, doença de Kawasaki, doença das células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, doença de Grave, pré-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome auto-imune linfoproliferativo, anemia auto-imune hemolítica, esófago de Barrett, uveíte auto-imune, tuberculose e nefrose.

Outros objectos e vantagens tornar-se-ão evidentes a partir de uma revisão da descrição detalhada que se segue.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Antes dos processos da presente invenção serem descritos, deve entender-se que a presente invenção não se limita a processos particulares e às condições experimentais descritas, dado que esses processos e condições podem variar.

Também se deve entender que a terminologia utilizada aqui tem fins descritivos apenas para as modalidades particulares e não pretende ser limitativo dado que o âmbito da presente invenção será limitado apenas pelas reivindicações em anexo.

Salvo indicação em contrário, todos os termos científicos e técnicos utilizados aqui têm o mesmo significado que é atribuído normalmente por um especialista na técnica à qual pertence a presente invenção. Embora se possam utilizar quaisquer processos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos, na prática ou nos ensaios da presente invenção, os processos e materiais preferidos são aqueles que se descrevem a seguir.

Definições

A expressão "R-IL4 humana" (R-IL-4h), tal como se utiliza aqui, refere-se a um receptor de citocina humana que se liga especificamente à interleucina-4 (IL-4), R α -IL-4 (SEQ ID N°. 274). A expressão "interleucina-13 humana" (IL-13h) refere-se a uma citocina que se liga especificamente ao receptor de IL-13 e "complexo de IL-13h/R1-IL-13h", refere-se a um complexo formado pela ligação de IL-13h ao complexo de R1-IL-13h, que se liga ao complexo do receptor de IL-4h para iniciar a actividade biológica.

O termo "anticorpo", tal como se utiliza aqui, refere-se a moléculas de imunoglobulina que contêm quatro cadeia polipeptídicas, duas cadeias pesadas (P) e duas cadeias leves (L) ligadas por pontes de di-sulfureto. Cada cadeia pesada compreende uma região variável de cadeia pesada (RVCP ou VP) e uma região constante de cadeia pesada. A região constante de cadeia pesada compreende três domínios, CP1, CP2 e CP3. Cada cadeia leve compreende uma região variável de cadeia leve

(RVCL ou VL) e uma região constante de cadeia leve. A região contante de cadeia leve compreende um domínio (CL1). As regiões VP e VL podem ainda ser subdivididas em regiões de hipervariabilidade, designadas regiões de determinação de complementaridade (RDC), interdispersas com regiões que estão mais conservadas, designadas por regiões estruturais (RE). Cada VP e VL é composta por três RDC e por quatro RE, arranjadas a partir dos terminais amino até aos terminais carboxilo na seguinte ordem: RE1, RDC1, RE2, RDC2, RE3, RDC3, RE4.

A expressão "porção de ligação ao antigénio" de um anticorpo (ou simplesmente "porção de anticorpo" ou "fragmento de anticorpo"), tal como se utiliza aqui, refere-se a um ou mais fragmentos de um anticorpo que retêm a capacidade de se ligar especificamente a um antigénio (por exemplo, R-IL-4h). Tem sido demonstrado que a função de ligação ao antigénio de um anticorpo pode ser realizada por fragmentos de um anticorpo de comprimento completo. Exemplos de fragmentos de ligação englobados na expressão "porção de ligação ao antigénio" de um anticorpo incluem (i) um fragmento Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios de VL, VP, CL1 e CP1; (ii) um fragmento $F(ab')_2$, um fragmento bivalente que compreende dois fragmentos $F(ab)'$ ligados por uma ponte de di-sulfureto na região charneira; (iii) um fragmento Fd que consiste nos domínios VP e CP1; (iv) um fragmento Fv que consiste nos domínios VL e VP de um único braço de um anticorpo, (v) um fragmento dAc (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), que consiste num domínio VP; e (vi) uma RDC. Além disso, embora os dois domínios do fragmento Fv, VL e VP, sejam codificados por genes separados, podem juntar-se, utilizando processos de recombinação, por meio de um ligante sintético que permite que sejam produzidos como uma cadeia única contígua, na qual o par de regiões VL e

VP formam moléculas monovalentes (conhecido como Fv de cadeia simples (scFv); ver, por exemplo, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; e Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85:5879-5883. Esses anticorpos de cadeia simples também estão englobados dentro da expressão "porção de ligação do antígeno" de um anticorpo. Outras formas de anticorpos de cadeia simples, tais como diacorpos, estão também englobados (ver, por exemplo, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448).

Um anticorpo "neutralizante" ou "de bloqueio", tal como se utiliza aqui, refere-se a um anticorpo cuja ligação a R-IL-4h resulta na inibição da actividade biológica de IL-4h e/ou de IL-13h. Esta inibição da actividade biológica de IL-4h e/ou de IL-13 pode ser avaliada medindo um ou mais indicadores de actividade biológica de IL-4h e/ou de IL-13h conhecidos na técnica, tais como a activação celular induzida por IL-4h e/ou IL-13 e a ligação de IL-4h a R-IL-4h (ver os exemplos que se seguem).

Uma "RDC" ou região de determinação de complementaridade é uma região hipervariabilidade hiperdispersa dentro de regiões que estão mais conservadas, designadas por "regiões estruturais" (RE). Nas diferentes modalidades do anticorpo ou do fragmento anti-R-IL-4h da presente invenção, as RE podem ser idênticas a sequências da linha germinativa humana ou podem ser modificadas naturalmente ou artificialmente.

A expressão "ressonância plasmónica de superfície", tal como se utiliza aqui, refere-se a um fenómeno óptico que permite a análise de interacções em tempo real por meio de alterações nas concentrações de proteína dentro de uma matriz bio-sensora, por exemplo, utilizando o sistema BIACORETM (Pharmacia Biosensor AB).

O termo "epítopo" é um determinante antigénico que interage com um sítio específico de ligação ao antigénio na região variável de uma molécula de anticorpo conhecido como paratopo. Um único antigénio pode ter mais do que um epítopo. Os epítopos podem ser conformacionais ou lineares. Um epítopo conformacional é produzido por aminoácidos justapostos especialmente a partir de diferentes segmentos da cadeia polipeptídica linear. Um epítopo linear é produzido por resíduos de aminoácidos adjacentes numa cadeia polipeptídica. Em certas circunstâncias, um epítopo pode incluir partes de sacáridos, grupos de fosforilo ou grupos de sulfonilo no antigénio.

A expressão "identidade substancial" ou "praticamente idêntica", quando se refere a um ácido nucleico ou a um seu fragmento, indica que, quando está alinhado de forma otimizada com inserções ou eliminações apropriadas de nucleótidos ou outros ácidos nucleicos (ou com a sua hélice complementar), há uma identidade da sequência de nucleótidos de pelo menos cerca de 95 % e, mais preferencialmente, de cerca de 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % das bases de nucleótidos, conforme se pode medir por um algoritmo bem conhecido de identidade de sequências, tais como FASTA, BLAST ou GAP, tal como se discute a seguir.

Quando aplicada a polipéptidos, a expressão "semelhança substancial" ou "praticamente semelhante" significa que duas sequências de péptidos, quando alinhadas de forma otimizada, tal como através dos programas GAP ou BESTFIT, utilizando ponderações dos intervalos por defeito, partilham pelo menos 95 % da identidade da sequência, mais preferencialmente, pelo menos 98 % ou 99 % da identidade da sequência. Preferencialmente, as posições dos resíduos que não são idênticos diferem por substituições conservadoras de

aminoácidos. Uma "substituição conservadora de aminoácido" é aquela em que o resíduo do aminoácido é substituído por outro resíduo de aminoácido com uma cadeia lateral (grupo R) com propriedades químicas similares (por exemplo, carga ou hidrofobicidade). Em geral, uma substituição conservadora de aminoácidos não altera praticamente as propriedades funcionais de uma proteína. Nos casos em que duas ou mais sequências de aminoácidos diferem uma das outras por substituições conservadoras, a percentagem da identidade de sequência ou grau de semelhança podem ser ajustados para cima para corrigir a natureza conservadora da substituição. Os meios para fazer este ajustamento são bem conhecidos dos especialistas nesta técnica. Ver, por exemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Exemplos de grupos de aminoácidos que têm cadeias laterais com propriedades químicas semelhantes incluem (1) cadeias laterais alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadeias laterais alifáticas de hidroxilo: serina e treonina; (3) cadeias laterais contendo amida: asparagina e glutamina; (4) cadeias laterais aromáticas: fenilalanina, tirosina e triptofano; (5) cadeias laterais básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadeias laterais ácidas: aspartato e glutamato, e (7) cadeias laterais contendo enxofre como cisteína e metionina. Os grupos de substituição conservadora de aminoácidos preferidos são: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato e asparagina-glutamina. Alternativamente, uma substituição conservadora é qualquer alteração que tenha o valor positivo na matriz logarítmica de probabilidades de PAM250 descrita em Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-1445. Uma substituição "moderadamente conservadora" é alteração que tenha um valor não-negativo na matriz logarítmica de probabilidades de PAM250.

A semelhança de sequências para os polipéptidos, que é também referida como identidade de sequências, é normalmente medida utilizando um programa informático de análise de sequências. O programa informático de proteínas emparelha sequências semelhantes utilizando as medições de semelhança atribuídas a várias substituições, eliminações e outras modificações, incluindo substituições conservadoras de aminoácidos. Por exemplo, o programa informático GCG contém programas, tais como GAP e BESTFIT que podem ser utilizados com parâmetros de referência para determinar a homologia das sequências ou a identidade das sequências entre polipéptidos muito próximos, tais como, polipéptidos homólogos das diferentes espécies de organismos ou entre uma proteína de tipo selvagem e a sua mutaina. Ver, por exemplo, GCG Versão 6.1. As sequências de polipéptidos também podem ser comparadas utilizando o programa FASTA que utiliza parâmetros de referência ou recomendados, um programa em GCG Versão 6.1. FASTA (por exemplo, FASTA2 e FASTA3) providencia alinhamentos e percentagens de identidade de sequências das regiões de melhor sobreposição entre as sequências de pesquisa e a própria pesquisa (Pearson (2000) *supra*). Outro algoritmo preferido quando se compara uma sequência da presente invenção com uma base de dados que contém um grande número de sequências de diferentes organismos é o programa de computadores BLAST, especialmente BLASTP ou TBLASTN, utilizando parâmetros de referência. Ver, por exemplo, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 e Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-402.

Preparação de anticorpos humanos

Os processos para gerar anticorpos humanos incluem os descritos, por exemplo, na patente norte-americana 6.596.541,

Green et al. (1994) Nature Genetics 7: 13-21) e nas patentes norte-americanas 5.545.807 e 6.787.637.

Os roedores podem ser imunizados por qualquer processo conhecido na técnica (ver, por exemplo, Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik and Lillehoj (1994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Os anticorpos da presente invenção preparam-se, preferencialmente, utilizando a tecnologia VELOCIMMUNETM (patente norte-americana 6.596.541). Um murganho transgénico em que as regiões variáveis de cadeia leve e de cadeia pesada da imunoglobulina humana são substituídas pelas correspondentes regiões variáveis humanas é estimulado com o antigénio de interesse e recuperam-se as células linfáticas (tais como as células B) a partir de ratos que expressam anticorpos. As células linfáticas podem fundir-se com uma linha de células de mieloma para preparar linhas de células imortais de hibridoma e essas linhas de células de hibridoma podem ser rastreadas e seleccionadas para identificar linhas de células de hibridoma que produzem anticorpos específicos dos antigénios de interesse. O ADN que codifica as regiões variáveis de cadeia pesada e de cadeia leve pode ser isolado e ligado às regiões constantes isotópicas desejáveis da cadeia pesada e da cadeia leve. Essa proteína de anticorpo pode ser produzida numa célula, tal como uma célula de OHC. Alternativamente, o ADN que codifica os anticorpos quiméricos específicos do antigénio ou as regiões variáveis das cadeias leve e pesada pode ser isolado directamente a partir de linfócitos específicos do antigénio.

O ADN que codifica as regiões variáveis das cadeias leve e pesada dos anticorpos é isolado e ligado operacionalmente ao ADN que codifica as regiões constantes humanas de cadeia pesada e de cadeia leve. O ADN é então expresso numa célula

capaz de expressar completamente o anticorpo humano. Numa modalidade específica, a célula é uma célula de OHC.

Os anticorpos podem ser úteis sob o ponto de vista terapêutico no bloqueio de uma interacção ligando o receptor ou na inibição da interacção do componente do receptor, em vez de matar as células através da fixação do complemento (citotoxicidade dependente do complemento) (CDC) e na participação da citotoxicidade mediada por células e dependente do anticorpo (CCDA). A região constante de um anticorpo é importante na capacidade desse anticorpo para fixar o complemento e mediar a citotoxicidade dependente de células. Assim, o isotipo de um anticorpo pode ser seleccionado com base no facto de ser desejável para o anticorpo mediar a citotoxicidade.

As imunoglobulinas humanas podem existir sob duas formas que estão associadas com a heterogeneidade da charneira. Numa das formas, uma molécula de imunoglobulina compreende uma estrutura estável de quatro cadeias com aproximadamente 150-160 kDa em que os dímeros se mantêm em conjunto por meio de uma ligação de di-sulfureto intercadeias pesadas. Numa segunda forma, os dímeros não são ligados por via de ligações de di-sulfureto intercadeias e forma-se uma molécula de cerca de 75-80 kDa composta por uma cadeia pesada e uma cadeia leve acopladas covalentemente (semi-anticorpo). Estas formas têm sido extremamente difíceis de separar, mesmo após a purificação da afinidade. A frequência no aparecimento de uma segunda forma em vários isotipos intactos de IgG é devida, mas não se limita a diferenças estruturais associadas ao isotipo da região charneira do anticorpo. De facto, uma única substituição de aminoácidos na região charneira da charneira de IgG4 humana pode reduzir significativamente o aparecimento da segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology

30: 105) para níveis normalmente observados utilizando uma charneira de IgG1 humana. A presente invenção engloba anticorpos que tenham uma ou mais mutações na charneira, na região CP2 ou CP3 que pode ser desejável, por exemplo, na produção, na melhoria do rendimento da forma de anticorpo desejada.

Inicialmente, os anticorpos quiméricos de alta afinidade isolam-se com uma região variável humana e uma região constante de murganho. Tal como se descreve a seguir, os anticorpos são caracterizados e seleccionados pelas características desejáveis, incluindo a afinidade da ligação a R-IL-4h, a capacidade de bloquear a ligação de IL-4h a R-IL-4h e/ou a selectividade para a proteína humana. As regiões constantes de murganho são substituídas pelas regiões humanas constantes desejadas para gerar anticorpos completamente humanos aqui descritos, por exemplo, IgG4 ou IgG1 de tipo selvagem ou modificada (por exemplo, SEQ ID N°. 271, 272, 273). Embora a região constante seleccionada possa variar de acordo com a utilização específica, a ligação do antigénio de alta afinidade e as características de especificidade do alvo residem na região variável.

Mapeamento do epítopo e tecnologias relacionadas

Para rastrear anticorpos que se ligam a um epítopo particular, pode realizar-se um ensaio de rotina de bloqueio cruzado, tal como o descrito em Harlow e Lane *supra*. Outros processos incluem mutantes de rastreio de alanina, manchas de péptidos (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248: 443-63) ou a análise da clivagem de péptidos. Além disso, podem utilizar-se processos tais como a excisão do epítopo, a extracção do epítopo e a modificação química dos antigénios (Tomer (2000) *Protein Science*: 9: 487-496).

A perfilagem assistida da modificação (PAM), também conhecida como perfilagem do anticorpo com base na estrutura do antigénio (PAEA) é um processo que caracteriza um grande número de anticorpos monoclonais (Acm) dirigidos contra o mesmo antigénio de acordo com as semelhanças do perfil de ligação de cada anticorpo a superfícies de antigénios modificadas quimicamente ou enzimaticamente (publicação do pedido de patente norte-americana N°. 2004/0101920). Cada categoria pode reflectir um único epítopo quer a forma diferente que se distingue ou uma sobreposição parcial com um epítopo representado por outra categoria. Esta tecnologia permite uma filtração rápida de anticorpos geneticamente idênticos, de tal modo que a caracterização pode focar-se em anticorpos geneticamente distintos. Quando aplicada ao rastreio de hibridomas, a PAM pode facilitar a identificação de clones raros de hibridoma com as características desejadas. A PAM pode ser utilizada para classificar os anticorpos de R-IL-4h da presente invenção em grupos de anticorpos que se ligam a epítopos diferentes.

Agentes úteis para alterar a estrutura do antigénio imobilizado são enzimas, tais como, por exemplo, enzimas proteolíticas e agentes químicos. A proteína do antigénio pode ser imobilizada quer nas superfícies dos chips dos biossensores, quer em pérolas de polistireno. Estas últimas podem ser tratadas, por exemplo, com um ensaio, tal como um multiplex. O ensaio de detecção LUMINEXTM (Luminex Corp., TX). Por causa da capacidade do LUMINEXTM para realizar uma análise multiplex com até 100 tipos diferentes de pérolas, o LUMINEXTM providencia superfícies de antigénios quase ilimitadas com várias modificações, resultando numa melhor resolução na perfilagem do epítopo do anticorpo em relação ao ensaio com o biossensor.

Bi-específicos

Os anticorpos da presente invenção podem ser mono-específicos, bi-específicos ou multi-específicos. Os anticorpos multi-específicos podem ser específicos para diferentes epítomos de um polipéptido-alvo ou podem conter domínios de ligação do antigénio específicos para mais do que um polipéptido-alvo. Ver, por exemplo, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Os anticorpos anti-R-IL-4 humanos podem ligar-se ou serem co-expressos com outras moléculas funcionais, por exemplo, outros péptidos ou proteínas. Por exemplo, um anticorpo ou o seu fragmento podem ser ligados funcionalmente (por exemplo, por acoplamento químico, fusão genética, associação não-covalente ou qualquer outra forma) a uma ou mais de outras entidades moleculares, tais como outro anticorpo ou fragmento de anticorpo, para produzir um anticorpo bi-específico ou um anticorpo multi-específico com uma segunda especificidade de ligação.

Administração terapêutica e formulações

A presente invenção tem por objecto composições terapêuticas que compreendem anticorpos anti-R-IL-4 ou os seus fragmentos de ligação ao antigénio da presente. A administração de composições terapêuticas, de acordo com a presente invenção, foi feita com veículos, excipientes e outros agentes adequados que são incorporados nas formulações para providenciar uma melhor transferência, administração, tolerância e similares. Pode encontrar-se uma variedade enorme de formulações apropriadas nos formulários conhecidos de todos os químico-farmacêuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulações incluem, por exemplo, pós, pastas, pomadas, géis, ceras, óleos, lípidos, vesículas contendo lípidos (catiónicos

ou aniônicos) (tais como LIPOFECTIN), conjugados de ADN, pastas de absorção anidras, emulsões de óleo em água e de água em óleo, emulsões de Carbowax (polietileno-glicóis de vários pesos moleculares), géis semi-sólidos e misturas semi-sólidas contendo Carbowax. Ver, também Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

A dose pode variar consoante a idade e o tamanho do indivíduo a que vai ser administrada, a doença-alvo, as condições, a via de administração e similares. Quando o anticorpo da presente invenção é utilizado para o tratamento de vários estados clínicos e doenças associadas com R-IL-4, num doente adulto, é vantajoso administrar o anticorpo da presente invenção intravenosamente, normalmente numa única dose de cerca de 0,01 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal, mais preferencialmente, cerca de 0,02 a cerca de 7, cerca de 0,03 a cerca de 5 ou cerca de 0,05 a cerca de 3 mg/kg de peso corporal. Consoante a gravidade do estado clínico, a frequência e duração do tratamento podem ser ajustados.

Conhecem-se vários sistemas de administração e podem ser utilizados para administrar a composição farmacêutica da presente invenção, por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capazes de expressar os vírus mutantes, endocitose mediada por receptores (ver, por exemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). Os processos de introdução incluem, mas não se limitam às vias intradérmica, intramuscular, intraperitonal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural e oral. A composição pode ser administrada por qualquer via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção em bólus, por absorção através dos revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, mucosa

rectal e intestinal, etc.) e podem ser administrados em conjunto com outros agentes activos sob o ponto de vista biológico. A administração pode ser sistémica ou local.

A composição farmacêutica pode também ser administrada numa vesícula, em particular, num lipossoma (ver, Langer (1990) Science 249: 1527-1533; Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; ver, de uma forma geral, *ibid.*

Em certas situações, a composição farmacêutica pode ser administrada num sistema de libertação controlada. Numa modalidade pode-se utilizar uma bomba (ver, Langer, *supra*; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). Noutra modalidade, podem utilizar-se materiais poliméricos (ver, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). Ainda noutra modalidade, pode colocar-se um sistema de libertação controlada na proximidade do alvo da composição, necessitando-se assim de uma fracção da dose sistémica (ver, por exemplo, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Outros sistemas de libertação controlada são discutidos na revisão feita por Langer (1990) Science 249: 1527-1533.

As preparações injectáveis podem incluir formas de dosagem para injeções intravenosas, subcutâneas, intracutâneas e intramusculares, infusões de gotas, etc. Estas preparações injectáveis podem ser preparadas por processos conhecidos do público. Por exemplo, as preparações injectáveis podem ser preparadas, por exemplo, dissolvendo, fazendo uma suspensão ou emulsionando o anticorpo ou um seu

sal descrito antes num meio aquoso esterilizado ou num meio oleoso convencionalmente utilizado para injeções, como meio aquoso para injeções existem, por exemplo, soluções salinas fisiológicas, soluções isotónicas contendo glicose e outros agentes auxiliares, etc., que podem ser utilizadas em combinação com um agente de solubilização apropriado, tal como um álcool (por exemplo, etanol), um poliálcool (por exemplo, propileno-glicol, polietileno-glicol), um tensioactivo não-iónico [por exemplo, polisorbato 80, HCO-50 (sal de adição de polioxietileno (50 mole) de óleo de rícino hidrogenado)], etc. Como meio oleoso, pode utilizar-se, por exemplo, óleo de rícino, óleo de soja, etc., que podem ser utilizados em combinação com um agente de solubilização, tal como benzoato de benzilo, álcool de benzilo, etc. A injeção assim preparada é cheia, preferencialmente, numa ampola apropriada.

Com vantagem, as composições farmacêuticas para utilização oral ou parentérica descritas antes, preparam-se em formas de dosagem numa dose unitária apropriada, para ser compatível com uma dose de princípio activo. Essas formas de dosagem numa dose unitária incluem, por exemplo, comprimidos, pílulas, cápsulas, injeções (ampolas), supositórios, etc. A quantidade do anticorpo referido antes contido na forma de dosagem é, geralmente de 5 a 500 mg por dose, numa dose unitária; na forma de injeção, especialmente, prefere-se que o anticorpo referido antes esteja contido em cerca de 5 a 100 mg e em cerca de 10 a 250 mg para as outras formas posológicas.

Terapias simples e combinatórias. Os anticorpos e os fragmentos de anticorpos da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças e de distúrbios que melhoram ou são inibidos pela redução da actividade de IL-4. Estes distúrbios

incluem os caracterizados por uma expressão anormal ou excessiva de IL-4 ou por uma resposta anormal do hospedeiro à produção de IL-4. Os distúrbios relacionados com IL-4 que são tratados pelos anticorpos ou os fragmentos de anticorpos incluem, por exemplo, artrite (incluindo artrite séptica), herpetiformes, urticária idiopática crónica, escleroderma, cicatrização hipertrófica, doença de Whipple, hiperplasia benigna da próstata, distúrbios pulmonares, tais como asma (ligeira, moderada ou severa), distúrbios inflamatórios, tais como doença inflamatória do intestino, reacções alérgicas, doença de Kawasaki, doença das células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, doença de Grave, pré-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo auto-imune, anemia hemolítica auto-imune, esófago de Barrett, uveíte auto-imune, tuberculose, dermatite atópica, colite ulcerosa, fibrose e nefrose (ver U.S. 7.186.809).

A presente invenção engloba terapias de combinação em que o anticorpo ou o fragmento de anticorpo anti-R-IL-4 é administrado em combinação com um segundo agente terapêutico. A co-administração e a terapia de combinação não se limitam à administração simultânea, mas incluem regimes de tratamento nos quais um anticorpo ou um fragmento de anticorpo anti-R-IL-4 é administrado pelo menos uma vez, durante a duração do tratamento que envolve a administração de pelo menos um outro agente terapêutico ao paciente. Um segundo agente terapêutico pode ser qualquer outro antagonista de IL-4, tal como outro anticorpo/fragmento de anticorpo ou um receptor solúvel de citocina, um antagonista de IgE, uma medicação anti-asma (corticosteróides, agentes não esteróides, agonistas beta, antagonistas de leucotrieno, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que podem ser administrados por inalação ou por outros meios apropriados. Numa modalidade específica, o anticorpo ou o fragmento de anticorpo anti-R-

IL-4 da presente invenção pode ser administrado com um antagonista de IL-1, tal como rilonacept ou um antagonista de IL-13. O segundo agente pode incluir um ou mais antagonistas do receptor de leucotrieno para tratar distúrbios, tais como doenças inflamatórias alérgicas, por exemplo, asma e alergias. Exemplos de antagonistas do receptor de leucotrieno incluem, mas não se limitam a, montelukaste, pranlucaste e zafirlucaste. O segundo agente pode incluir um inibidor de citocina tal como um ou mais de FNT (etanercepte, ENBRELT^M), antagonista de IL-9, IL-5 ou IL-17.

A presente invenção também inclui a utilização de qualquer anticorpo anti-R-IL-4 ou um fragmento de ligação ao antigénio aqui descrito, no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença ou de um distúrbio, em que a doença ou o distúrbio melhoram ou são inibidos pela eliminação, inibição ou redução da actividade de interleucina-4 humana (IL-4h). Exemplos dessas doenças ou distúrbios incluem, por exemplo, artrite, herpetiformes, urticária idiopática crónica, escleroderma, cicatrização hipertrófica, doença de Whipple, hiperplasia benigna da próstata, distúrbios pulmonares, asma, distúrbios inflamatórios, reacções alérgicas, doença de Kawasaki, doença das células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, doença de Grave, pré-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo auto-imune, anemia hemolítica auto-imune, esófago de Barrett, uveíte auto-imune, tuberculose, nefrose, dermatite atópica e asma.

EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem são dados para providenciar aos especialistas nesta técnica uma descrição completa da forma de realizar e utilizar os processos e as composições da

presente invenção e não pretendem limitar o âmbito do que os requerentes consideram ser a presente invenção. Foram feitos esforços no sentido de assegurar a precisão no que respeita aos números utilizados (por exemplo, quantidades, temperatura, etc.), mas podem existir alguns erros experimentais e desvios que devem ser tidos em conta. São indicação em contrário, partes são partes em peso, peso molecular é a média de peso molecular, temperatura está em graus centígrados e pressão é a pressão atmosférica ou uma pressão próxima.

Exemplo 1. Geração de anticorpos humanos contra o receptor de IL-4 humana.

Imunizaram-se ratos VELOCIMMUNE™ (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6.596.541) com R-IL-4 (R-IL-4h, SEQ ID N°. 274) ou uma combinação de R-IL-4h e R-IL-4 de macaco (*Macaca fascicularis*) (R-IL-4mf, SEQ ID N°. 275) proteína ou ADN. Para se obter uma resposta imunitária óptima, os animais receberam, em sequência, reforços de três em três ou de quatro em quatro semanas e provocaram-se hemorragias 10 dias depois de cada reforço para avaliar a progressão da resposta anti-antigénio.

Quando os ratos atingiram a resposta imunitária máxima, recolheram-se as células B que expressam o anticorpo e fundiram-se com células de mieloma de murganho para formar hibridomas. Alternativamente, os anticorpos específicos dos antigénios foram isolados directamente a partir das células B sem fusão com as células de mieloma, tal como descrito na publicação da patente norte-americana 2007/0280945A1. Estabeleceram-se linhas de células de OHC que expressam anticorpos recombinantes estáveis a partir de recombinantes isolados de forma apropriada. Seleccionaram-se anticorpos

desejáveis sob o ponto de vista da sua funcionalidade por rastreio de um meio condicionado dose hibridomas ou de células transfectadas no que respeita à especificidade, afinidade de ligação ao antígeno e potência no bloqueio da ligação de IL-4h a R-IL-4h (descrito a seguir).

Obtiveram-se vários anticorpos anti-R-IL-4h por meio dos processos anteriores incluindo os exemplos de anticorpos designados por H4H083P, H4H094P e H4H095P, H4H098P e H4H099P. Estes exemplos de anticorpos anti-R-IL-4h e as suas propriedades biológicas estão descritos com mais detalhe nos exemplos que se seguem.

Exemplo 2. Determinação da afinidade de ligação ao antígeno.

A afinidade de ligação (K_D) dos anticorpos seleccionados no que respeita a R-IL-4h quer a 25 °C, quer a 37 °C, foi determinada utilizando um ensaio de ressonância plasmónica de superfície com um biossensor, em tempo real (BIAcore™ 2000). Em resumo, capturou-se o anticorpo na superfície de um anticorpo policlonal de cabra anti-Fc γ através do acoplamento directo a um chip de BIAcore™ para formar uma superfície de anticorpo capturado. Injectaram-se várias concentrações (variando de 50 nM a 12,5 nM) R-IL-4h monomérico (R&D Systems) ou R-IL-4h-Fc γ dimérico na superfície do anticorpo capturado, a 10 μ L/min, durante 2,5 min, quer a 25 °C, quer a 37 °C. A ligação do antígeno ao anticorpo e a dissociação do complexo ligado foram monitorizados em tempo real. As constantes de dissociação do equilíbrio (K_D) e as constantes das taxas de dissociação foram verificadas realizando uma análise cinética utilizando o programa informático de avaliação BIA. O programa informático de avaliação BIA foi também utilizado para calcular o semi-período de vida da dissociação do complexo antígeno/anticorpo ($T_{1/2}$). Os

resultados estão ilustrados no quadro 1. NB: sem ligação anticorpo-antigénio foi observado nas condições experimentais. Controlo: um anticorpo anti-R-IL-4 completamente humano (patente norte-americana N°. 7.186.809; SEQ ID N°. 10 e 12).

Quadro 1

Anticorpo	25 °C				37 °C			
	Monomérico		Dimérico		Monomérico		Dimérico	
	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)	K _D (pM)	T _{1/2} (min)
Controlo	1.100	18	94	186	3.970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NB	–	NB	–	NB	–	NB	–
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NB	–	NB	–	NB	–	NB	–

Determinou-se também a afinidade de ligação (K_D) dos anticorpos seleccionados, no que respeita a R-IL-4 de macaco (*Macaca fascicularis*) (R-IL-4mf), quer a 25 °C, quer a 37 °C, utilizando um ensaio de ressonância plasmónica de superfície com um biossensor, em tempo real, descrito antes, com várias concentrações (variando entre 100 nM a 25 nM) de R-IL-4mf-mic-mic-his monomérico (R-IL-4mf-mmh) ou R-IL-4mf-Fcm dimérico. Só o anticorpo H4H098P foi capaz de se ligar tanto a R-IL-4mf monomérico e dimérico, a 25 °C, com uma K_D de 552 nM e 9,08 nM, respectivamente. Além disso, o anticorpo H4H098P também se ligou a R-IL-4mf dimérico, a 37 °C, com uma K_D a 24,3 nM. H4H083P tem uma ligação muito fraca a R-IL-4mf dimérico.

Também se avaliou a afinidade de ligação anticorpo-antigénio, utilizando um ensaio comparativo com uma solução à base de ELISA. Em resumo, revestiu-se primeiro uma placa MAXISORP™ de 96 poços com 5 µg/mL de avidina, durante a noite, seguido de bloqueio com ASB, durante 1 h. A placa

revestida com avidina foi incubada com 250 ng/mL de biotina-IL-4h, durante 2 h. Utilizou-se a placa para medir quer R-IL-4h-Fcm livre (R-IL-4h dimérico) ou R-IL-4h-mic-mic-his livre (R-IL-4h-mmh, R-IL-4h monomérico) nas soluções de amostras de titulação de anticorpo. Para preparar a amostra de titulação do anticorpo, pré-misturou-se uma quantidade constante quer 25 pM de R-IL-4h-Fcm ou 200 pM de R-IL-4h-mmh com quantidades variáveis de anticorpo, variando de 0 a cerca de 10 nM, em diluições em série, seguido de 1 h de incubação, à temperatura ambiente, para permitir que a ligação anticorpo-antigénio atingisse o equilíbrio. As soluções de amostras equilibradas foram então transferidas para placas revestidas com IL-4h para medir quer R-IL-4h-Fcm livre ou R-IL-4h-mmh livre. Passada 1 h da ligação, lavou-se a placa e detectou-se a ligação R-IL-4h-Fcm utilizando quer um anticorpo policlonal anti-Fcm de murganho conjugado com PRS ou anticorpos policlonais de cabra anti-mic conjugados com PRS. Determinaram-se os valores de CI_{50} (quadro 2).

Quadro 2

Anticorpo	CI_{50} (pM)	
	25 pM de R-IL-4h-Fcm	200 pM de R-IL-4h-mmh
Controlo	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	> 10.000	> 10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	> 10.000	> 10.000

O ensaio de comparação de soluções à base de ELISA foi também utilizado para determinar a reactividade cruzada dos anticorpos com R-IL-4 de macaco. O anticorpo H4H098P exhibe uma CI_{50} para R-IL-4mf-Fcm de 300 pM e uma CI_{50} para R-IL-4mf-mmh de 20 nM.

Exemplo 3. Neutralização do efeito biológico de IL-4h e de IL-13h *in vitro*

Desenvolveu-se um bioensaio para determinar a capacidade de anticorpos anti-R-IL-4h purificados para neutralizar a função celular mediada por R-IL-4h *in vitro* utilizando uma linha de células HK293 tratadas por engenharia genética que contém STAT6 humana e um repórter da luciferase de STAT6. A inibição da actividade de luciferase induzida por R-IL-4h foi determinada como se segue: Semearam-se células em placas de 96 poços a 1×10^4 células/poço num determinado meio e fez-se a sua incubação, durante a noite, a 37 °C, em CO₂ a 5 %. As proteínas do anticorpo variaram de 0 a 20 nM nas diluições em série e foram associadas às células em conjunto quer com 10 pM de IL-4h ou 40 pM de IL-13h. Depois incubaram-se as células, a 37 °C, em CO₂ a 5 %, durante 6 h. Mediu-se a extensão da resposta celular num ensaio de luciferase (Promega Biotech). Os resultados estão ilustrados no quadro 3. NB: a actividade da luciferase não foi bloqueada nas condições experimentais descritas antes. Além disso, o H4H098P foi capaz de bloquear a função celular mediada R-IL-4mf na presença de 360 pM de IL-4mf com uma CI₅₀ de 150 nM.

Quadro 3

Anticorpo	CI ₅₀ (pM)	
	10 pM de IL-4h	40 pM de IL-13
Controlo	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11.000

LISTA DE SEQUÊNCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticorpos humanos com elevada afinidade com o receptor R-IL-4 humano

<130> 6030B-WO

<140> A ser atribuído

<141> 2009-10-28

<150> 12/260.307

<151> 2008-10-29

<160> 275

<170> FastSEQ para o Windows Versão 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 1

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag cctctggatt caccctccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaataa acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgtca ccgtctcttc a 351
```

<210> 2

<211> 117
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 2

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

<210> 3
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 3

ggattcacct tccgctctta tggc 24

<210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 5

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 5

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 6

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 7

<211> 30

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 7

gcgaaagagg ggaggggggg attgactac 30

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 8

Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10

<210> 9

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 9

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	ggtcataaac	aattatttag	cctgggttca	gcagaaacca	120
gggaaagtcc	ctaagtccct	gatccatgct	gcatccagtt	tacaaagtgg	ggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacag	tataatagtc	acccgtggac	gttcgggcaa	300
gggaccaagg	tggaatcaa	acga				324

<210> 10
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 10

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

<210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 11
 caggtcataa acaattat 18

<210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 12

Gln	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 13

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 13

gctgcatcc 9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 14

Ala	Ala	Ser
1		

<210> 15

<211> 27

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 15

caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

<210> 17

<211> 351

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 17

```
caaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caocttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaataa acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccagggg accctgggca ccgtctcctc a 351
```

<210> 18
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 18

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

<210> 19
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 19

gacatccaga	tgaccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggogagtc	ggtcataaac	aattatttag	ccrggtttca	gcagaaacca	120
gggaaaagtc	ctaagtcct	gatccatgct	gcatccagtt	tacaaagtgg	ggtcccatca	180
aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacag	tataastagtc	acccgtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	a				321

<210> 20
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 20

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

<210> 21
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 21

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcncc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaattga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcttc a 351

```

<210> 22
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 22

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

<210> 23
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Sequência Artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 23

gacatccaga	tgaaccagtc	tccatcctca	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggagagtc	ggtcataaac	aattatttag	cctgggtttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtcctt	gatctatgct	gcacccagtt	tgcaaaagtgg	ggtoccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaaacag	tataatagtc	acccgtggac	gttcgggcaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	ac				322

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 24

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

<210> 25
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 25

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacgggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 26
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 26

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

<210> 27
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 27
 ggattcacct tcagaagcta tggc 24

<210> 29
 <211> 24
 <212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 29

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 30

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 31

<211> 30

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 31

gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 32

Val	Lys	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10

<210> 33

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 33

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagtc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa acga                                     324
```

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 34

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

<210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 35
 caggtcattataaattat 18

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 36

Gln	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 37
 <211> 9

<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 37
gctgcatcc 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 38

Ala Ala Ser
1

<210> 39
<211> 27
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 39
caacaatata atagttaccc gtggacg 27

<210> 40
<211> 9

<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 41
<211> 351
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 41

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tccctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccagggg accctggtca ccgtctcctc a 351
```

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> Sequência Artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 42

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

<210> 43

<211> 321

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 43

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                     321

```

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 44

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

<210> 45

<211> 351

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 45

```

cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  gtggtccagc  ctgggaggtc  cctgagactc  60
tctgtgtcag  cctctggatt  caccttcaga  agctatggca  tgcactgggt  ccgccaggct  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaagtaa  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaatga  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgt  gaaagagggg  300
aggggggggt  ttgactactg  gggccaggga  accctggtca  ccgtctcttc  a              351

```

<210> 46

<211> 117

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 46

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

<210> 47

<211> 322

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 47

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaattgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcocct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 48

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

<210> 49
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 49

```

caggtgcagc tggtagagtc tgggggagggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcoctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt cogccaggtc 120
ccaggggaagg ggtctggagtg ggtcgcacatg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcacccgtc cctca 375

```

<210> 50
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 50

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

<210> 51

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 51

ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 52

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 53
attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 54

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 55
<211> 54
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 55
gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 56
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 56

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

<210> 57
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 57

```

gacatccaga tgaaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccateagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324
  
```

<210> 58
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 58

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

<210> 59

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 59

caggccatta acaatcat 18

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 60

Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	His	
1				5		

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 61
gctgtatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 62

Ala Val Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 63
caacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 64
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 64

Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Trp	Thr
1				5				

<210> 65
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 65

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccgtgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc                                     372
  
```

<210> 66
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 66

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

<210> 67

<211> 321

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 67

gacatccaga	tgacccagtc	tccatctctca	ctgtctgcat	ctgttggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	ggccattaac	aatcatttag	cctgggtttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagtccct	gatctttgct	gtatccagtt	tgcataagtg	ggcctccatca	180
aagttcagcg	gcagtggtgc	tgggacagac	ttaactctca	ccatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgccaacag	tataatagtt	acccgtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	a				321

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 68

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

<210> 69

<211> 373

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 69

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactargcca tgagctgggt ccgccaaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat gggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 70

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

<210> 71

<211> 322

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 71

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322
```

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 72

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

<210> 73

<211> 375

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 73

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt cgcgcaggt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggrggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggcog gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcogtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgtattat gggttggacg tctggggcca agggtcacag 360
gtcacccgtct cctca 375
```

<210> 74

<211> 125

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 74

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

<210> 75

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 75

ggattcacgt ttagagacta tgcc 24

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 77

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 77

attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 78

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 79

<211> 54

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 79

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgcctatt alggtttgga cgtc 54

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 80

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

<210> 81

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 81

gaaatagtgt	tgaacgcagtc	tccactctcc	ctgcccgcca	cccctggaga	gccggccctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	gagcctctcg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agtcagggca	gtctccacag	ctccttatct	atttgggttc	taatcggggcc	180
tccgggggtcc	ctgacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttgggttt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacacttttg	gcccggggac	caagctggag	atcaasoga			339

<210> 82

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 82

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

<210> 83

<211> 33

<212> ADN

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 83

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 84

Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ile	Gly	Tyr	Asn	Tyr
1				5					10	

<210> 85

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 85

ttgggttct 9

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 86

Leu	Gly	Ser
1		

<210> 87

<211> 27

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 87

atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 88

Met	Gln	Ala	Leu	Gln	Thr	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 89

<211> 372

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 89

```
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggaaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcttgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcacgc attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat gggttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

<210> 90

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 90

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

<210> 91

<211> 336

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 91

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttgggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336
```

<210> 92

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 92

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

<210> 93
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 93

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacgtttaga	gactatgccca	tgagctgggt	cggccaggct	120
ccaggaagg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtgggt	ccggtggtaa	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagccctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagatcga	300
ctctctataa	caattcgccc	acgctattat	ggtttggacg	tctggggcca	agggaccacg	360
gtcaccgtct	cct					373

<210> 94

<211> 124
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 94

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

<210> 95
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 95

gatattgtga	tgactcagtc	tcactctcc	ctgcccgtca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtca	gagcctcctg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
taoctgcaga	agccagggca	gtctccacag	ctcctgatct	atttgggttc	taatcggggc	180
tccgggggtcc	ctgacagggt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttgggggt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacacttttg	gccaggggac	caagctggag	atcaaac			337

<210> 96
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 96

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

<210> 97
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 97

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgagggactc	ttggaacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tctctgtgcag	cctctggatt	caactttaga	gactttgcca	tgacctgggt	ccgccagggt	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggtctcatct	attagtggtg	gtggtagtaa	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaacca	cacgctgtat	240
ctgcgaatga	acagocctgag	agccgaagac	acggccgtgt	attactgtgc	gaaagatcga	300
ctctctataa	caattcgccc	acgctattac	ggtctggacg	tctggggcca	agggtccacg	360
gtcaccgtct	cctca					375

<210> 98
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 98

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

<210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 99

ggattcaact tttagagactt tgc 24

<210> 100
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 100

Gly	Phe	Asn	Phe	Arg	Asp	Phe	Ala
1				5			

<210> 101

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 101

attagtggtgta gtggtagtaa taca 24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 102

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Thr
1				5			

<210> 103

<211> 54

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 103

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt acggctcggg cgtc 54

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 104

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

<210> 105

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 105

```

gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatittg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaagctect gatctttgct gcateccactt tgcateccagg ggtcccatct 180
cgggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat ttctactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga                                     324

```

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 106

```

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

```

<210> 107

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 107

caggacatta gcaattat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 108

Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
1				5	

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 109
gctgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 110

Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 111
caaaaatatg acagtgtccc gtacact 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 112

Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113
<211> 372
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 113

```
gaggtgcagc tggtagagtc tgagggactc ttggaacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcc tgcctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggcaggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cagcgtgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaaqatcqa 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

<210> 114

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 114

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

<210> 115

<211> 321

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 115

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatrttg cctggatatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctttgct gcattccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccattccgag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321
```

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 116

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

<210> 117

<211> 373

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 117

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
ccctgtgcag cctctggatt caactttaga gaatttgcca tgagctgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctcttacc ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373
```

<210> 118

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 118

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

<210> 119

<211> 322

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 119

```
gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaettgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg qcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 120

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

<210> 121

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 121

```
caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggto cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aaotttgtca tgaactgggt ccgccaggtt 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtagtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaacca cggtcaccgt ctctca 357
```

<210> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 122

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

<210> 123

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 123

ggattcaccc ttaacaactt tgc 24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 124

Gly	Phe	Thr	Leu	Asn	Asn	Phe	Val
1				5			

<210> 125

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 125

attagtgcctt gtgggtgtag tata 24

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 126

Ile	Ser	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile
1				5			

<210> 127

<211> 36

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 127

gcgaaatccc cgtataactg gaaccocctt gactat 36

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 128

Ala	Lys	Ser	Pro	Tyr	Asn	Trp	Asn	Pro	Phe	Asp	Tyr
1				5					10		

<210> 129

<211> 327

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 129

```
gacatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtagca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccg gggccactgg tatccagtc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga 327
```

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 130

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

<210> 131

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 131

ctgagtgtta gcagcaaa 18

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 132

Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Lys
1				5	

<210> 133

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 133

agtgcctcc 9

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 134

Ser Ala Ser
1

<210> 135

<211> 30

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 135

cagcagtata atcattggcc tcgtacact 30

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 136

Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 137

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 137

```
gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcttgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga accccttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctctca 357
```

<210> 138

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 138

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

<210> 139

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 139

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtagca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct cctctatagt gctccacc ccggccactgg tatccagtc 180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggccctcgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324
```

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 140

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

<210> 141

<211> 357

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 141

```
gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aaatttgtca tgagctgggt cggccaggt 120
ccagggaagg ggtctgagtg ggtctcagct attagtgtca gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctccctca 357
```

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 142

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

<210> 143

<211> 325

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 143

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcct gagtgttagc agcaaattag cctggtagca gcagaascct 120
ggccaggctc ccaggctect catctatagt gcccccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccattcagcag cctgcagtcct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcagcag tataatcatt ggccctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac                                     325
```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 144

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

<210> 145

<211> 375

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 145

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tctctgtcag gctctggatt caccctttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtrtggaag totggggcca agggccaag 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 146

<211> 125

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 146

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

<210> 147

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 147

ggattcacct ttagagacta tggc 24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 148

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 149

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 149

attagtgggt ccggtggtaa caca 24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 150

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 151

<211> 54

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 151

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttggc cgtc 54

<210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 152

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

<210> 153

<211> 339

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 153

```
gacatcgtgt tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tggtgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacga 339
```

<210> 154

<211> 113

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 154

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

<210> 155

<211> 33

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 156

Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ile	Gly	Tyr	Asn	Tyr
1				5					10	

<210> 157

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 157

ttgggttct 9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 158

Leu Gly Ser
1

<210> 159

<211> 27

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 159

atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 160

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 161

<211> 372
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 161

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc                                     372
  
```

<210> 162
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 162

```

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

<210> 163
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 163

```

gacatcgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
taoctgcaga agtcagggca gtctccacag ctctttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336
  
```

<210> 164
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 164

```

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

<210> 165
 <211> 373
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 165

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagaactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgccca tgagctgggt cccccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct oct 373
  
```

<210> 166
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 166

```

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

<210> 167
 <211> 337
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 167

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagta gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
taacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 168
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 168

```

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

```

<210> 169
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 169

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccittaga gactatgccca tgacctgggt cggccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggteccacg 360
gtcaacgtct cctca                                     375
  
```

<210> 170
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 170

```

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

<210> 171
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 171
ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 172

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 173
attagtggta gtgggtgtaa taca 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 174

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 175
<211> 54
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 175
gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc 54

<210> 176
<211> 18
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 176

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

<210> 177
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 177

```

gatatgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaaggaga cagagtcacc 60
attaactfgcc gggcgagtcg ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc cttaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccactc 180
cgggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaaag tataacagtg ccccgtaacac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaatcaa acga                                     324
  
```

<210> 178
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 178

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

<210> 179
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 179
 caggacatta gcaattat 18

<210> 180
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 180

Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
1				5	

<210> 181
 <211> 9

<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 181
gctgcatcc 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 182

Ala Ala Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 183
caaaagtata acagtgtccc gtacact 27

<210> 184
<211> 9

<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 184

Gln	Lys	Tyr	Asn	Ser	Ala	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 185
<211> 372
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 185

```
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaggggccc gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cc 372
```

<210> 186
<211> 124
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 186

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

<210> 187
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 187

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctgggtatca gcagaagcca 120
gggaaaagttc ctaaactcct gatctttgct goatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatggtt cacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                     321

```

<210> 188
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 188

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

<210> 189

<211> 373

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 189

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgccg tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtgggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggaag tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

<210> 190

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 190

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

<210> 191
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 191

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cgggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtaac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 192
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 192

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

<210> 193
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 193

```

gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt atttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

```

<210> 194
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 194

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

<210> 195
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 195
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 196

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 197
cttagtcgga caaggtcag tata 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 198

Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Val	Ser	Ile
1				5			

<210> 199
<211> 33
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 199
gcaaaatggg ggacccgggg gtatttgac tac 33

<210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 200

Ala	Lys	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 201
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 201

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctgtgggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	gggcgagtc	ggatattagt	atttggttag	cctgggtatca	gcagagtc	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatcaatggt	gcaccccggt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	tteactctca	ccatcaacag	tctgcagcct	240
gaagattttg	taacttacta	ttgtcaacag	gctaacagtt	tcccgatcac	cttcgggcaa	300
gggacacgac	tggcgaccaa	ac				322

<210> 202
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 202

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

<210> 203

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 203

caggatatta gtatttgg 18

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 204

```
Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1           5
```

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 205
gttgcatcc 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 206

Val Ala Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 207
caacaggcta acagtttccc gatcacc 27

<210> 208
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 208

Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Phe	Pro	Ile	Thr
1				5				

<210> 209
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 209

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtccga caagtgtcag tataggctat 180
gcggaactctg tgaaggcccg attcaccatc tcagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
accggggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacogtctc ctgag      355
  
```

<210> 210
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 210

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

<210> 211

<211> 322

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 211

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccogatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 212

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

<210> 213

<211> 355

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 213

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatgcc	tgcaactgggt	ccggcaagct	120
ccaggggaagg	gcctggagtg	ggtctcaggt	cttagtcgga	caagtgtcag	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgtat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agctgaggac	acggccttgt	attactgtgc	aaaatggggg	300
acccgggggt	atthtgacta	ctggggccaa	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctcag	355

<210> 214

<211> 118

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 214

```

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

<210> 215

<211> 322

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 215

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gcatattagt atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcateccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac ctctggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322
```

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 216

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

<210> 217

<211> 363

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 217

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttgctacagc	cggggggggc	cctgagactc	60
tctgtgcag	cctctggaat	cacctttagc	acctatgcc	tgagctgggt	cgtcaggct	120
ccagggaggg	ggctggagtg	ggtctcagct	attagtggta	gtggtgatag	cacatcctac	180
gcagactccg	tgaaggcccg	gttcaccagc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agcogaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagtcata	300
gcagctcgtc	ctcactggaa	cttcgatctc	tggggccgtg	gcaccctggg	cactgtctcc	360
tca						363

<210> 218

<211> 121

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 218

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

<210> 219

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 219

ggaatcacct ttgacacctg gcc 24

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 220

Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 221

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 221

attagtggta ggggatag caca 24

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 222

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
1 5

<210> 223

<211> 42

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 223

gcgaaagtca tagcagctcg tctcactgg aacttcgac tc 42

<210> 224

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 224

Ala	Lys	Val	Ile	Ala	Ala	Arg	Pro	His	Trp	Asn	Phe	Asp	Leu
1				5					10				

<210> 225

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 225

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagt	agatatttag	cctgggtatca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcacccaaca	gggccactgg	catccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	gagtttatta	ctgtcagcag	cgtagtgact	ggccgctcac	tttcgycgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgg				324

<210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 226

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

<210> 227

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 227

cagagtgttta gtagatat 18

<210> 228

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 228

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

<210> 229

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 229

gatgcatcc 9

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 230

Asp Ala Ser
1

<210> 231

<211> 27

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 231

cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 232

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 233

<211> 363

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 233

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggaat cacccttagc acctatgccg tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatac cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactgaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca 363
```

<210> 234

<211> 121

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 234

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

<210> 235

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 235

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctccctgca	gggccagtc	gagtgttagt	agatatttag	cctgggtatca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcattccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
agggttcagt	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	gagtttatta	ctgtcagcag	cgtagtgaact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgg				324

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 236

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

<210> 237

<211> 363

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 237

gagggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	cggggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggaat	caccttttagc	acctatgcca	tgagctgggt	ccgtcagggt	120
ccagggaagg	ggctggagtg	ggctctcagct	attagtggta	gtggtgatag	cacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaaagtata	300
gcagctcgtc	ctcactggaa	cttcgatctc	tggggccgtg	gcacctgggt	cactgtctcc	360
tca						363

<210> 238

<211> 121

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 238

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

<210> 239

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 239

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagt	agatatttag	cctgggtatca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
agggttcagt	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cgtagtgact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgg				324

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 240

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

<210> 241

<211> 366

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 241

caggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
acctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agtaatggca	tgcactgggt	cgcagagget	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcaatt	atatcatatg	atggaaataa	tcaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagca	cacgctgtat	240
ctggaaatga	acagcctgag	agctgaggac	acggctgtgt	attactgtac	aaaagccatc	300
tctataagtg	gaacttacaa	ctggttcgat	tctggggccc	agggaaacct	ggtcaccgtc	360
tctca						366

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 242

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

<210> 243

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 243

ggattcacct tcagtagtaa tggc 24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
1 5

<210> 245

<211> 24

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 245

ataatcataatg atggaaataa tcaa 24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
1 5

<210> 247

<211> 45

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 247

acaaaagcca tctctataag tggaaacttac aactgggttcg attcc 45

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 248

Thr	Lys	Ala	Ile	Ser	Ile	Ser	Gly	Thr	Tyr	Asn	Trp	Phe	Asp	Ser
1				5					10					15

<210> 249

<211> 324

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 249

gaaattgtat	tgacacagtc	tccagccatc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	aggtacttag	cctgggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catttatgat	gcaccaaca	gggccactgg	catcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacag	cgtagcaact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	acgg				324

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 250

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

<210> 251

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 251

cagagtggtta gcaggtac 18

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 252

Gln	Ser	Val	Ser	Arg	Tyr
1				5	

<210> 253

<211> 9

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 253

gatgcatcc 9

<210> 254

<211> 3

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 254

Asp	Ala	Ser
1		

<210> 255

<211> 27

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 255

caacagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 256

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 257

<211> 366

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 257

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cgcgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcttggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
tctca 366
```

<210> 258

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 258

```

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

```

<210> 259
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 259

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtttttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccaactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggcgcgtcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 260
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 260

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

<210> 261
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 261

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agtaatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatcatatg	atggaaataa	tcaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	artccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agctgaggac	acggctgtgt	attactgtac	aaaagccatc	300
tctataagtg	gaacttacaa	ctggttcgat	tcctggggcc	agggaaacct	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 262
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 262

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

<210> 263
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 263

gaaattgtat	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagc	aggtacttag	cctggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcatccaaca	gggccactgg	catccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcaacag	cgtagcaact	ggccgctcac	tttcggcgga	300
gggaccaag	tgagatcaa	acgg				324

<210> 264
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 264

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

<210> 265
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 265

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 266

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(8)

<223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 266

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 267

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(18)

<223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 267

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5						10					15	
Xaa	Xaa															

<210> 268
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(11)
 <223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 268

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5						10	

<210> 269
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(3)
 <223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 269

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Qualquer aminoácido

<400> 270

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 271

<211> 330

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 271

```
<210> 272
<211> 327
<212> PRT
<213> Sequência artificial
<220>
<223> Sintético
<400> 272
```

```
<210> 273
<211> 327
<212> PRT
<213> Sequência artificial
```

 $\langle 400 \rangle$ 273

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35				40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70				75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
		100						105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
	115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145				150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
			165					170						175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
		180						185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
	195					200						205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235				240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
			245					250						255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
		260						265				270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275				280						285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290				295						300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305				310					315						320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 274

<211> 207

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

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

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 275

Lisboa, 29 de Abril de 2013.

REIVINDICAÇÕES

1. Anticorpo ou um seu fragmento de ligação a um antigénio, caracterizado pelo facto de se ligar especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h) (SEQ ID N°. 274), contendo uma região variável de cadeia pesada (RVCP) compreendendo a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 162 e contendo uma região variável de cadeia leve (RVCL) compreendendo a sequência de aminoácidos ilustrada na SEQ ID N°. 164.
2. Anticorpo humano ou um seu fragmento de ligação a um antigénio que se liga especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h) (SEQ ID N°. 274), caracterizado pelo facto de compreender três sequências de regiões de determinação de complementaridade de cadeia pesada (RDCP) compreendendo as SEQ ID N°. 148, 150 e 152, respectivamente e três sequências de regiões de determinação de complementaridade de cadeia leve (RDCL) compreendendo as SEQ ID N°. 156, 158 e 160, respectivamente.
3. Anticorpo ou fragmento de ligação a um antigénio, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de compreender uma região variável de cadeia pesada (RVCP) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID N°. 162.
4. Anticorpo ou fragmento de ligação a um antigénio, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de compreender uma região variável de cadeia leve (RVCL) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID N°. 164.

5. Molécula de ácido nucleico, caracterizada pelo facto de codificar o anticorpo ou um fragmento de ligação ao antigénio, de acordo com a reivindicação 2.
6. Vector, caracterizado pelo facto de compreender a molécula de ácido nucleico, de acordo com a reivindicação 5.
7. Célula hospedeira isolada, caracterizada pelo facto de compreender o vector de acordo com a reivindicação 6.
8. Processo de produção de um anticorpo ou de um seu fragmento de ligação a um antigénio, caracterizado pelo facto de se ligar especificamente ao receptor de interleucina-4 humana (R-IL-4h), compreendendo o crescimento de células hospedeiras, de acordo com a reivindicação 7, em condições tais que o anticorpo ou o fragmento de ligação ao antigénio é expresso e incluindo a recuperação do anticorpo ou do fragmento de ligação ao antigénio assim expresso.
9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de a célula hospedeira ser uma célula procariótica ou eucariótica.
10. Processo, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo facto de a célula hospedeira ser uma célula de *E. coli* ou uma célula de OHC.
11. Utilização do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antigénio, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de asma.

12. Utilização do anticorpo ou de um fragmento de ligação ao antigénio, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de se destinar ao fabrico de um medicamento para o tratamento de dermatite atópica.
13. Composição terapêutica, caracterizada pelo facto de conter o anticorpo ou um fragmento de ligação a um antigénio, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4 e um veículo aceitável.
14. Composição terapêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo facto de compreender ainda um segundo agente terapêutico seleccionado entre montelukaste, pranlucaste, zafirlucaste e rilonacepte.
15. Anticorpo ou fragmento de anticorpo, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de se utilizar no tratamento de asma ou de dermatite atópica.

Lisboa, 29 de Abril de 2013.