

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 381**

51 Int. Cl.:

C07K 14/78 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/475 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2009 E 09760433 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2350126**

54 Título: **Moléculas biespecíficas de unión a EGFR/IGFIR**

30 Prioridad:

24.11.2008 US 200164 P

26.11.2008 US 200282 P

17.04.2009 US 212966 P

14.05.2009 US 178279 P

21.07.2009 US 227330 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.12.2015

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

EMANUEL, STUART;
ENGLE, LINDA;
CAMPHAUSEN, RAY;
WRIGHT, MARTIN C.;
RAKESTRAW, GINGER CHAO;
GOTTARDIS, MARCO y
CARBONI, JOAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 555 381 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Moléculas biespecíficas de unión a EGFR/IGFIR

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dominios de unión a EGFR y a moléculas biespecíficas que comprenden un dominio de unión a EGFR y un dominio de unión a IGFIR distinto para el uso en aplicaciones de diagnóstico, investigación y terapéuticas. La invención se refiere además a células que comprenden tales proteínas, a polinucleótidos que codifican tales proteínas o fragmentos de las mismas y a vectores que comprenden los polinucleótidos que codifican las proteínas innovadoras. Ejemplos de dominios de unión a EGFR y moléculas biespecíficas incluyen dímeros de proteína similares a anticuerpo basados en el décimo dominio de fibronectina de tipo III.

15 Introducción

La activación de la señalización del receptor tirosina cinasa es fundamental para el desarrollo del cáncer (véase, por ejemplo, Grimberg A. Cancer Biol Ther. 2003 2(6): 630-5 y Mendelsohn J. J Clin Oncol. 2003 21(14): 2787-99). Los receptores tirosina cinasa tienen una estructura de dominio conservado que incluye un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa intracelular. El dominio extracelular se puede unir a un ligando, tal como un factor de crecimiento de polipéptidos o a una molécula asociada a membrana celular. Normalmente, la unión a ligando o la dimerización inducida por unión a ligando de receptores tirosina cinasa activa el dominio tirosina cinasa catalítico intracelular del receptor y la transducción de señal posterior.

Los ejemplos de receptores tirosina cinasa incluyen, pero sin limitación, receptores ERBB (por ejemplo, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4), receptores de hepatocelular productor de eritropoyetina (EPH), receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (por ejemplo, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (por ejemplo, PDGFR-A, PDGFR-B), receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (por ejemplo, VEGFR1/FLT1, VEGFR2/FLK1, VEGF3), receptores tirosina cinasa con dominios similares a inmunoglobulina y similares a EGF (TIE), receptores de factor de crecimiento similar a insulina (IGF) (por ejemplo, INS-R, IGFIR, IR-R), receptores de Dominio de Discoidina (DD), receptor para c-Met (MET), recepteur d'origine nantais (RON); también como conocido como receptor estimulador de macrófagos 1, tirosina cinasa relacionada con fins 3 Flt3 (Flt3), receptor de factor estimulador de colonias 1 (CSF1), receptor cinasa relacionado con adhesión (por ejemplo, Axl), receptor para c-kit (KIT) y receptores relacionados con el receptor de insulina (IRR).

La inhibición de receptores tirosina cinasa ha surgido como una estrategia de tratamiento eficaz para ciertas neoplasias humanas (para una revisión, véase Roussidis AE, In Vivo. 2002 16(6): 459-69). Se han descrito un multímero de almacén de fibronectina biespecífico de IGF-IR/VEGFR2 capaz de inhibir el crecimiento de una línea celular dependiente de VEGF y una línea celular de plasmacitoma humana en el documento WO 2008/066752.

Aunque la monoterapia dirigida inicialmente puede ser eficaz para tratar cáncer, a menudo viene seguida de la resistencia terapéutica, posiblemente como resultado de regulación positiva de otras cascadas de señalización (véase, por ejemplo, Nahta R y col., Breast Cancer Res. 2006 8(6): 215 y Horn L y col., Clin Lung Cancer. 2007 8: S68-73). Por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar terapéuticos para cáncer mejorados.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a dímeros de proteínas similares a anticuerpos que comprenden un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰Fn3) de unión a IGF-IR con una K_D de menos de 500 nM unido a un ¹⁰Fn3 de unión a EGFR con una K_D de menos de 500 nM; en el que el ¹⁰Fn3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_aSARLKVAX_b (SEC ID N°: 46), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_cKNVYX_d (SEC ID N°: 48), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_eRFRDYQX_f (SEC ID N°: 50); en el que el ¹⁰Fn3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPITYBESX_i (SEC ID N°: 139); y en el que X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, y l son números enteros seleccionados independientemente entre 0 a 5.

La presente invención se refiere además a proteínas similares a anticuerpos que comprenden un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰Fn3) de unión a EGFR con una K_D de menos de 500 nM, en el que el ¹⁰Fn3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPITYHESX_i (SEC ID N°: 139); y en el que X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, y l son números enteros seleccionados independientemente entre 0 a 5.

Por lo tanto, en un aspecto, la solicitud proporciona décimos dominios de fibronectina de tipo III (¹⁰Fn3) de unión a

EGFR que tienen nuevas secuencias. También se proporcionan $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR que tienen una secuencia consenso. Estos $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR pueden ser monoméricos o pueden incluirse como parte de una proteína de fusión.

- 5 En otro aspecto, la solicitud proporciona moléculas biespecíficas que se unen a EGFR y a IGF-IR, denominadas en este documento "agentes de unión a E/I". Los agentes de unión a E/I incluidos en la invención incluyen anticuerpos biespecíficos y dímeros de proteínas de armazón de unión a ligando (por ejemplo, tendamistato, affibody, dominio de fibronectina de tipo III, anticalina, tetranectina y anquirina). Cuando se construyen como una única cadena polipeptídica, los agentes de unión a E/I se pueden construir en cualquier orientación, por ejemplo, del extremo N al extremo C en la disposición E-I o en la disposición I-E.

- 10 En un aspecto, se proporcionan dímeros de proteína similar a anticuerpo que comprenden un $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR unido covalentemente o no covalentemente con un $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a IGF-IR. El $^{10}\text{Fn}_3$ se une a su diana (EGFR o IGF-IR) con una K_D menor de 500 nM. Cada uno de los $^{10}\text{Fn}_3$ individuales tiene independientemente una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos en el 70, 80, 85, 90, 95, 98 o el 100 % a la SEC ID N°: 32, en la que n es un número entero de 1-20, o es un número entero de 1-20 y p es un número entero de 1-40. En algunas realizaciones, n es un número entero de 8-12, o es un número entero de 4-8 y p es un número entero de 4-28. En algunas realizaciones, n es 10, o es 6 y p es 12.

- 20 En algunas realizaciones, los dímeros de proteína similar a anticuerpo comprenden $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a IGF-IR unido covalentemente con $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR a través de un adaptador polipeptídico o un resto de polietilenglicol. En algunas realizaciones, el dímero de proteína similar a anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 80, 90, 95 o el 100 % a una cualquiera de las SEC ID N°: 126-133 y 211-216.

- 25 En algunas realizaciones, el agente de unión a E/I comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una cualquiera de las SEC ID N°: 126-133 y 211-216, donde (i) el $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR y/o el $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a IGF-IR comprende un armazón de $^{10}\text{Fn}_3$ que tiene de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, deleciones o adiciones con respecto a los aminoácidos del armazón correspondiente de la SEC ID N°: 1, y/o (ii) el $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a EGFR tiene de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, deleciones o adiciones con respecto a la secuencias de bucle correspondientes de una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114, y/o el $^{10}\text{Fn}_3$ de unión a IGF-IR tiene de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, deleciones o adiciones con respecto a las secuencias de bucle correspondientes de la SEC ID N°: 3.

- 35 En un aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la composición está esencialmente libre de pirógenos.

- 40 En un aspecto adicional se proporcionan procedimientos para tratar trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer, en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento.

- 45 En otro aspecto, la solicitud proporciona un ácido nucleico que codifica un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento. También se proporciona un vector que comprende un ácido nucleico que codifica un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento. Los vectores adecuados incluyen, por ejemplo, vectores de expresión. También se proporcionan células huésped que comprenden un vector de ácido nucleico, o vector de expresión, que comprende un ácido nucleico que codifica un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento. Las células huésped adecuadas incluyen células huésped procariotas y eucariotas. Ejemplos de células procariotas son células bacterianas, tales como *E. coli*. Ejemplos de células eucariotas son células de mamífero, tales como células CHO. También se proporcionan procedimientos para producir un dímero de proteína similar a anticuerpo como se describe en este documento, que comprenden cultivar una célula huésped que comprende un vector de ácido nucleico, o vector de expresión, que comprende un ácido nucleico que codifica el dímero de proteína similar a anticuerpo y recuperar el dímero de proteína similar a anticuerpo expresado del cultivo.

Breve descripción de los dibujos

- 60 Figura 1. Análisis SDS-PAGE de I1-GS10-E2. Las muestras de la lisis de sedimento de células bacterianas HMS174(DE3) de las que se expresó I1-GS10-E2 y se purificó por una columna de cromatografía HisTrap se procesaron en un minigel NuPAGE al 4-12 % y se tiñeron con Naranja Sypro y se visualizaron con una cámara STORM. Patrones de peso molecular Mark 12 (Carril 1); Lisado-soluble (Carril 2); Lisado-insoluble (Carril 3); carga de HisTrap (Carril 4); HisTrap no unido (Carril 5); Eluato de HisTrap Combinado (Carril 6); Dializado en NaOAc 50 mM, NaCl 150 mM, pH 4,5 (Carril 7); Dializado en PBS (Carril 8); Dializado en Tris, NaCl 150 mM, pH 8,5 (Carril 9).

Figura 2. A. Análisis SEC de I1-GS10-E2 purificado a media escala. 22 µg de I1-GS10-E2 purificado en HisTrap dializado en PBS, pH 7,4 se cargaron en una Columna de SEC Superdex 200 10/30 (GE Healthcare) con una fase móvil de NaPO₄ 100 mM, NaSO₄ 100 mM, NaCl 150 mM, pH 6,8 y se midieron usando A280. I1-GS10-E2 eluyó predominantemente como una única especie monomérica a un intervalo de peso molecular de aproximadamente 24,6 kDa frente a patrones de Filtración en Gel globulares (BioRad). B. análisis SEC de E2-GS10-I1.

Figura 3. A. Se realizó Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) de I1-GS10-E2 purificado a media escala en PBS se realizó para determinar la T_m. Se exploró una solución de 1 mg/ml de I1-GS10-E2 de 5 °C a 95 °C a una velocidad de 1 grado por minuto bajo una presión de 303,98 kPa (3 atm). El dato se analizó frente a un procesamiento de control del tampón PBS. B. análisis DSC de E2-GS10-I1.

Figura 4. Inhibición de actividad de IGFR en células H292. Las células se estimularon con 100 ng/ml de IGF-1 y 100 ng/ml de EGF y se trataron con preparaciones de HTPP de • I1, □ E1 o Δ E1-GS10-I1. La fosforilación de IGFR en la tirosina 1131 se determinó por ELISA.

Figura 5. Inhibición de actividad de EGFR en células H292. Las células se estimularon con 100 ng/ml de IGF-1 y 100 ng/ml de EGF y se trataron con preparaciones de HTPP de • I1, □ E1 o Δ E1-GS10-I1. La fosforilación de EGFR en la tirosina 1068 se determinó por ELISA.

Figura 6. Inhibición de fosforilación de AKT en células H292. Las células se estimularon con 100 ng/ml de IGF-1 y 100 ng/ml de EGF y se trataron con preparaciones de HTPP de • I1, □ E1 o Δ E1-GS10-I1. La fosforilación de AKT en la serina 473 se determinó por ELISA.

Figura 7. Inhibición de proliferación de células RH41. Las células se trataron con preparaciones de HTPP de • I1, □ E1 o Δ E1-GS10-I1 y se determinó el porcentaje de inhibición de proliferación.

Figura 8. Inhibición de proliferación de células H292. Las células se trataron con preparaciones de HTPP de • I1, □ E1 o Δ E1-GS10-I1 HTPP y se determinó el porcentaje de inhibición de proliferación.

Figura 9. Resume valores de CI50 en ensayos funcionales basados en células para mononectinas de EGFR aisladas, agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 con serina en la posición C-terminal sin PEG añadido y agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 con cisteína en la posición C-terminal conjugados con un PEG ramificado de 40 kDa. Se muestran los datos representativos.

Figura 10. Análisis de inmunotransferencia de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 PEGilados con E2 en las posiciones N-terminal y C-terminal. A pesar de que ambas construcciones demuestran actividad comparable en el ensayo de células H292 para inhibir EGFR, el agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 con E2 en la posición C-terminal no degradó EGFR mientras que el agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 con E2 en la posición N-terminal sí. Ambas construcciones muestran degradación de IGFR de muy débil a ninguna en esta línea celular. Se incluyó β-actina para demostrar carga igual a lo largo de todos los carriles. También se examinó el estado de fosforilación de EGFR, ERK y Shc.

Figura 11. Inhibición de fosforilación de EGFR estimulada por EGF en células H292. Ambas construcciones demostraron actividad comparable en el ensayo de células H292 para inhibir EGFR. E2-GS10-I1 (con PEG) (○), I1-GS10-E2 (con PEG) (□), panitumumab (----).

Figura 12. Resultados de estudios de xenoinjerto de tumor. Figura 12A: Actividad anti-tumoral preclínica en el modelo de xenoinjerto de tumor humano H292. Los tamaños medios de tumor calculados de grupos de 8 ratones se muestran en mg para animales de control (■), E3-GS10-I1 (con PEG) dosificado a 100 mg/kg (○), E2-GS10-I1 (con PEG) dosificado a 100 mg/kg (□), panitumumab dosificado a 1 mg/ratón (□) o 0,1 mg/ratón (□). La letra a en el eje x indica dosis de agentes de unión a E/I administrados y la p indica dosis de panitumumab administradas. Figura 12B: Se muestra el cambio de peso promedio para cada grupo a lo largo del curso del estudio. Los símbolos son como se describe en la leyenda de la Figura 12A.

Figura 13. Efectos farmacodinámicos en el modelo de xenoinjerto de tumor NSCLC H292. Los niveles de los analitos indicados se determinaron en lisados de tumor como se describe en el Ejemplo 12. (A) fosfo-EGFR, (B) fosfo-ErbB2, (C) fosfo-IGFR y (D) EGFR total. Barras con cuadros = panitumumab, barras vacías = E2-GS10-I1 (con PEG), barras sombreadas = E3-GS10-I1 (con PEG).

Figura 14. Análisis de transferencia de Western de células MCF7r comparadas con células parentales MCF7.

Figura 15. Estudios de xenoinjerto de tumor humano MCF7 (Panel A) y MCF7r (Panel B) en ratones desnudos. Se muestra el tamaño tumoral medio para los dos estudios calculado a partir de 8 ratones por grupo.

Figura 16. Estudios de xenoinjerto de tumor humano GEO en ratones desnudos.

Figura 17. Estudios de xenoinjerto de tumor humano H292 en ratones desnudos.

Figura 18. Ensayo de formación de colonias con células de NSCLC H292. A. Se muestran datos representativos a partir de una sola placa. B. Se muestra la CI50 de un agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 con barras de error calculadas a partir de mediciones por triplicado.

Figura 19. Ensayo de mapeo de epítopes. En el panel A se muestra la localización de la unión a epítipo para diversos anticuerpos de unión a EGFR. En el Ejemplo 18, Tabla 11, se proporciona una descripción de los anticuerpos. La columna izquierda de la tabla 11 proporciona un número para cada anticuerpo anti-EGFR que se correlaciona con los anticuerpos numerados mostrados en el panel A. El panel B muestra un ejemplo de ensayo de localización de epítipo como se describe en el Ejemplo 18.

Figura 20. En el análisis DSC del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3, I1-GS10-E5 pegilado, medido con un intervalo de exploración de 15-95 °C a una concentración de proteína de 1 mg/ml en PBS, produjo una medición de T_m de 55,2 °C

Figura 21. Evaluación de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 con respecto a la inhibición de la fosforilación

por AKT en células H292 medida por ELISA. El I1-GS10-E5-pegilado (○) fue más potente que I1-pegilado solo (■) o E5-pegilado solo (▲) para el bloqueo de la fosforilación por AKT estimulada por IGF1.

Figura 22. Evaluación de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 con respecto a la inhibición de la proliferación celular en células H292. I1-GS10-E5-pegilado (□) fue más potente que I1-pegilado solo (▲) y E5-pegilado solo (●) tuvo únicamente efectos débiles para inhibir el crecimiento de células H292. Los ensayos se realizaron por triplicado. Se muestran datos representativos.

Figura 23. Evaluación de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 con respecto a la inhibición de la proliferación celular en células RH41. I1-GS10-E5-pegilado (□) fue ligeramente más potente que I1-pegilado solo (▲) y E5-pegilado solo (●) o panitumumab (línea de trazos) casi no tuvieron efecto para inhibir el crecimiento de células RH41. Los ensayos se realizaron por triplicado. Se muestran datos representativos.

Figura 24. Inhibición de la señalización estimulada por ligando por agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 (pegilados). Efecto del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 (I1-GS10-E5 pegilado) sobre la activación del receptor y la señalización celular en células DiFi, H292 o BxPC3. Las células se privaron de suero y se trataron durante 2 horas con agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 1 μM antes de la estimulación con EGF, IGF1 o una combinación de EGF + IGF1. Se sondó con GAPDH para ilustrar la misma carga en todas las calles.

Figura 25. Inhibición de la señalización estimulada por ligando en células H292 por agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 (no pegilados). Efecto de agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 (E2-GS10-I1) sobre la activación del receptor y la señalización celular en células H292. Las células se privaron de suero y se trataron durante 2 horas con agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 1 μM antes de la estimulación con EGF, IGF1 o una combinación de EGF + IGF1. Se sondó con GAPDH para ilustrar la misma carga en todas las calles.

Figura 26. Estudios de unión competitiva con agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3. A. El agente de unión a EGFR basado en ¹⁰F_n3 no compite por la unión de los anticuerpos contra EGFR a EGFR. La inyección inicial del agente de unión a EGFR basado en ¹⁰F_n3 muestra unión a EGFR en la superficie del chip. Una segunda inyección de agente de unión a EGFR basado en ¹⁰F_n3 mezclada con una cantidad igual de cetuximab, panitumumab o nimotuzumab no muestra competición por la unión de anticuerpos a EGFR por el agente de unión a EGFR basado en ¹⁰F_n3. B. El agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 puede unirse a EGFR e IGF-IR simultáneamente. La inyección inicial del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 muestra unión a EGFR inmovilizado en la superficie del chip. Una segunda inyección del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 a IGF-IR soluble muestra la unión de IGF-IR a otro extremo del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 inmovilizado.

Figura 27. Niveles plasmáticos de TGFα 4 horas después de la última dosis de estudios de xenoinjerto. En muestras plasmáticas tomadas al final del tratamiento a partir de los estudios de xenoinjerto de BxPC3, GEO y H441 descritos en la Tabla 24, se analizaron los niveles circulantes de TGFα.

Figura 28. Niveles plasmáticos de TGFα e IGF1 en ratones desnudos que no llevan tumores después de la dosificación con I1-GS10-E5 pegilado. A ratones que no llevaban tumores se les administró una sola dosis de agente de unión a I1-GS10-E5 pegilado basado en ¹⁰F_n3 y se analizaron los niveles circulantes de TGFα e IGF1.

Figura 29. Estudio de xenoinjerto de H292 usando agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 en comparación con panitumumab. Los xenoinjertos de H292 se dejaron sin tratar (■) o se dosificaron tres veces por semana con agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 formulados en PBS con las construcciones individuales descritas en la Figura o se dosificaron cada tres días i.p. con panitumumab a 1 mg/ratón (○) o 0,1 mg/ratón (□). Las dosis reales de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 y panitumumab (▲) se indican en el eje x, indicando las dosis de panitumumab más próximas al eje x por debajo de los triángulos dosis de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3.

Figura 30. Perfil de parámetros farmacocinéticos de E2-GS10-I1 pegilado en ratones.

Figura 31. Comparación de semivida a 100 mg/kg y 10 mg/kg IP, y 10 mg/kg y 64 mg/kg SC en diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3.

Figura 32. Eficacia antitumoral de E2-GS10-I1 pegilado en el modelo de RH41.

Figura 33. Medición de puntos finales farmacodinámicos en tumores. Al final del tratamiento, se extrajeron los tumores 4 horas después de la dosis final a partir del modelo de xenoinjerto de DiFi (panel A) y el modelo de xenoinjerto de H292 (panel B) y se examinaron los niveles de fosfo-EGFR, fosfo-IGFR, EGFR total e IGFR total. Se cargaron cantidades iguales de lisado de proteína total en cada calle de los geles y las manchas de transferencia también se sondaron con GAPDH para demostrar una carga igual en todas las calles.

Figura 34. Secuencia de agente de unión a anti-EGFR 679F09. Los restos del bucle que se variaron están subrayados.

Figura 35. Análisis de la Secuencia del bucle BC I. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle BC a partir de secuencias de unión a EGFR. Imagen creada usando WebLogo (Crooks GE, Hon G, Chandonia JM, Brenner SE. WebLogo: A sequence logo generator. *Genome Research*, 14: 1188-1190, 2004).

Figura 36. Análisis de Secuencia del bucle DE I. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle DE a partir de secuencias de unión a EGFR (263 secuencias de bucle DE únicas analizadas).

Figura 37. Análisis de la Secuencia del bucle FG (10 aminoácidos de longitud) I. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle FG a partir de secuencias de unión a EGFR con bucles FG de 10 aminoácidos de longitud (228 bucles FG únicos de 10 aminoácidos de longitud analizados).

Figura 38. Análisis de Secuencia de bucle FG (15 aminoácidos de longitud) I. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle FG a partir de secuencias de unión a EGFR con bucles FG de 15 aminoácidos de longitud (349 bucles FG únicos de 15 aminoácidos de longitud analizados).

Figura 39. Análisis de Secuencia del bucle BC II. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle BC a partir de todas las secuencias "potentes" (85 secuencias de bucle BC únicas analizadas).

Figura 40. Análisis de Secuencia de bucle DE II. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle DE a partir de todas las secuencias "potentes" (60 secuencias de bucle DE únicas analizadas).

Figura 41. Análisis de Secuencia de bucle FG (10 aminoácidos de longitud) II. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle FG a partir de todas las secuencias "potentes" con bucles FG de 10 aminoácidos de longitud (6 bucles FG únicos de 10 aminoácidos de longitud analizados).

Figura 42. Análisis de Secuencia de bucle FG (15 aminoácidos de longitud) II. Frecuencia de aminoácidos en cada posición en el bucle FG a partir de todas las secuencias "potentes" con bucles FG de 15 aminoácidos de longitud (65 bucles FG únicos de 15 aminoácidos de longitud analizados).

Figura 43. Tabla que resume diversas características de agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$ como se describe en el Ejemplo 22.

Figura 44. Tabla que resume diversos parámetros farmacocinéticos de agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$ como se describe en el Ejemplo 30.

Figura 45. Secuencias de aminoácidos de monómeros de E como se describe en el Ejemplo 32. Los bucles BC, DE y FG en cada secuencia están subrayados.

Figura 46. Alineamiento de secuencia de núcleo de tipo silvestre (aminoácidos 9-94 de la SEC ID N°: 1) con núcleo de I1 (SEC ID N°: 65), núcleo de E1 (SEC ID N°: 66), núcleo de E2 (SEC ID N°: 67), núcleo de E3 (SEC ID N°: 68), núcleo de E4 (SEC ID N°: 108), núcleo de E5 (SEC ID N°: 114), núcleo de E85 (SEC ID N°: 141), núcleo de E90 (SEC ID N°: 156), núcleo de E96 (SEC ID N°: 171), núcleo de E105 (SEC ID N°: 186) y núcleo de E112 (SEC ID N°: 199). Los bucles BC, DE y FG en las secuencias de tipo silvestre se muestran en negrita y subrayados. Los restos aminoacídicos cambiados realmente en comparación con el tipo silvestre para los núcleos de I y E se muestran en negrita y subrayados.

Figura 47. Secuencias de ácidos nucleico de monómeros de E e I. A menos que se especifique otra cosa, las secuencias de nucleótidos codifican un monómero que tiene una extensión N-terminal N+10, una cola de Ser y un marcador his.

Figura 48. Secuencia de ácido nucleico de agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$. Todas las secuencias de nucleótidos codifican un agente de unión a E/I basado en $^{10}\text{Fn3}$ que tiene una extensión N-terminal N+10 en el primer monómero en la construcción y una cola de Cys y un marcador his en el segundo monómero en la construcción.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usan en este documento, los siguientes términos y expresiones tendrán los significados expuestos a continuación. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el especialista habitual en la técnica comprende de forma común.

Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

Los términos "comprender" y "que comprende" se usan en el sentido abierto, incluyente, significando que se pueden incluir elementos adicionales.

La expresión "incluyendo" se usa para querer decir "incluyendo pero sin limitación". "Incluyendo" e "incluyendo pero sin limitación" se usan de forma intercambiable.

La expresión "proteína similar a anticuerpo" se refiere a una proteína no inmunoglobulina que tiene un "pliegue similar a inmunoglobulina", es decir, comprende aproximadamente 80-150 restos aminoacídicos que se organizan estructuralmente en un conjunto de hélices beta o similares a beta, que forman láminas beta, donde las hélices beta o similares a beta están conectadas por porciones de bucle intermedias. Las láminas beta forman el núcleo estable de la proteína similar a anticuerpo, mientras que crean dos "caras" compuestas por los bucles que conectan las hélices beta o similares a beta. Como se describe en este documento, estos bucles se pueden variar para crear sitios de unión a ligando personalizados y tales variaciones se pueden generar sin alterar la estabilidad global de la proteína. Un ejemplo de tal proteína similar a anticuerpo es una "proteína de almacén basada en fibronectina", con lo que se quiere decir un polipéptido basado en un dominio de fibronectina de tipo III (Fn3). En un aspecto, una proteína similar a anticuerpo se basa en un décimo dominio de fibronectina de tipo III ($^{10}\text{Fn3}$).

Con un "polipéptido" se quiere decir cualquier secuencia de dos o más aminoácidos, independientemente de la longitud, modificación post-traduccion o función. "Polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de forma intercambiable en este documento.

"Porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" se define en este documento como el porcentaje de restos aminoacídicos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos aminoacídicos en una secuencia seleccionada, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si fuera necesario, para conseguir el máximo porcentaje de identidad de secuencia y no considerando ninguna sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. El alineamiento con propósitos de la determinación del porcentaje de identidad de secuencia de

aminoácidos se puede conseguir de diversos modos que están dentro de la especialidad de la técnica, por ejemplo, mediante el uso de software informático disponible públicamente tal como software BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 o Megalign (DNASTAR). Los especialistas en la técnica pueden determinar parámetros apropiados para medir el alineamiento, que incluyen cualquier algoritmo necesario para conseguir el alineamiento máximo a lo largo de la longitud completa de las secuencias que se están comparando. Sin embargo, para los propósitos de este documento, los valores del % de identidad de secuencia de aminoácidos se obtienen como se describe más adelante mediante el uso del programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencias ALIGN-2 se creó por Genentech, Inc., se ha presentado con documentación de usuario en U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, donde está registrado con el N° de Registro de U.S. Copyright TXU510087 y está disponible públicamente en Genentech, Inc., South San Francisco, Calif. El programa ALIGN-2 se debe compilar para el uso en un sistema operativo UNIX, preferiblemente UNIX digital V4.0D. Todos los parámetros de comparación de secuencias se ajustan por el programa ALIGN-2 y no varían.

Para los propósitos de este documento, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de una secuencia dada de aminoácidos A con respecto, con o frente a una secuencia de aminoácidos dada B (que se puede indicar alternativamente como una secuencia de aminoácidos dada A que tiene o comprende un determinado % de identidad de secuencia de aminoácidos con respecto, con o frente a una secuencia de aminoácidos dada B) se calcula del siguiente modo: 100 veces la fracción X/Y donde X es el número de restos aminoacídicos puntuados como coincidencias idénticas por el programa de alineamiento de secuencias ALIGN-2 en ese alineamiento del programa de A y B y donde Y es el número total de restos aminoacídicos en B. Se entenderá que cuando la longitud de la secuencia de aminoácidos A no sea igual a la longitud de secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de secuencia de aminoácidos de A con B no igualará al % de identidad de secuencia de aminoácidos de B con A.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un fármaco eficaz para tratar una enfermedad o un trastorno en un mamífero. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto alcance y preferiblemente detener) la infiltración con células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar hasta cierto alcance y preferiblemente detener) la metástasis del tumor; inhibir, hasta cierto alcance, el crecimiento del tumor; y/o aliviar hasta cierto alcance uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. En el sentido de que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o inactivar células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para terapia de cáncer, la eficacia *in vivo* se puede medir, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando las tasas de respuesta (RR).

La semivida de una secuencia de aminoácidos o un compuesto se puede definir generalmente como el tiempo necesario para que la concentración en suero del polipéptido se reduzca el 50 % *in vivo* por ejemplo, debido a degradación de la secuencia o el compuesto y/o aclaramiento o secuestro de la secuencia o el compuesto mediante mecanismos naturales. La semivida se puede determinar de cualquier manera conocida en la técnica, tal como por análisis farmacocinético. Véase, por ejemplo, M Gibaldi & D Perron "Pharmacokinetics", publicado por Marcel Dekker, 2ª edición rev. (1982).

La expresión "agente de unión a E/I" se refiere a una molécula biespecífica que comprende un dominio de unión a EGFR y un dominio de unión a IGFIR distinto. Los dos dominios pueden estar unidos covalentemente o no covalentemente. Un agente de unión a E/I ejemplar es un dímero similar a anticuerpo que comprende un ¹⁰Fn3 de unión a EGFR y un ¹⁰Fn3 de unión a IGFIR, es decir, un agente de unión a E/I basado en ¹⁰Fn3.

Visión de conjunto

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento similar a insulina (IGFIR) desempeñan papeles clave en la tumorigénesis de varios tipos de cáncer humano. La inhibición de cualquier receptor reduce de forma eficaz el crecimiento del tumor en modelos preclínicos así como clínicamente. El bloqueo de la ruta de EGFR induce el cambio a la ruta de IGFIR para dirigir el crecimiento con modelos de tumor *in vitro*. Por lo tanto, el bloqueo de ambos receptores simultáneamente puede conseguir una eficacia superior a bloquear cada ruta en solitario superando el cambio de ruta. En ejemplos de realizaciones, la actividad de un agente de unión a E/I es sinérgica en comparación con los componentes monoméricos del agente de unión a E/I.

La memoria descriptiva describe, entre otras, moléculas biespecíficas que se unen a EGFR e IGFIR (sinónimo: IGF-IR), denominadas en este documento "agentes de unión a E/I". Los solicitantes han descubierto que tales moléculas biespecíficas inhiben la proliferación de una línea celular de modelo de cáncer con mayor potencia que los agentes de unión mono-específicos correspondientes (véase, por ejemplo, el Ejemplo 9 y la Figura 8).

Los agentes de unión a E/I serán útiles en numerosas aplicaciones terapéuticas, especialmente en el tratamiento de cáncer. Además de las aplicaciones terapéuticas, los agentes de unión a E/I se pueden usar en cualquier circunstancia en la que sea deseable detectar EGFR y/o IGFIR.

Los agentes de unión a E/I tienen un dominio de unión a EGFR y un dominio de unión a IGFIR distinto. Los dominios de unión típicos incluyen anticuerpos; por lo tanto, se pueden generar anticuerpos biespecíficos para funcionar como

agentes de unión a E/I. Los anticuerpos biespecíficos que comprenden pares complementarios de regiones V_H y V_L se conocen en la técnica. Estos anticuerpos biespecíficos comprenden dos pares de V_H y V_L , uniéndose cada par $V_{H/L}$ a un único antígeno (véase, por ejemplo, Hu y col., *Cancer Res.* 1996 56: 3055-306; Neri y col., *J. Mol. Biol.* 1995 246: 367-373; Atwell y col., *Mol. Immunol.* 1996 33: 1301-1312; y Carter y col., *Protein Sci.* 1997 6: 781-788).

- 5 Un anticuerpo biespecífico ejemplar es un diacuerpo, es decir, un fragmento de anticuerpo pequeño con dos sitios de unión a antígeno, fragmentos que comprenden un dominio variable de cadena pesada conectado a un dominio variable de cadena ligera en la misma cadena polipeptídica (Hollinger y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993 90: 6444-6448).
- 10 Los agentes de unión a E/I también incluyen dímeros de proteínas de armazón de unión a ligando. Las proteínas de armazón están bien descritas en la bibliografía e incluyen, por ejemplo, tendamistato, affibody, dominio de fibronectina de tipo III, anticalina, tetranectina y anquirina. Las proteínas de armazón adicionales que se pueden usar para generar agentes de unión a E/I se revisan en Binz y col., *Nature Biotech* 23: 1257-1268 (2005). Las proteínas de armazón están basadas en una estructura central rígida o 'flanqueante' que es importante para determinar y
- 15 estabilizar la estructura tridimensional. Entre los restos fijos o conservados del armazón se sitúan regiones variables tales como bucles, superficies o cavidades que se pueden aleatorizar para alterar la unión a ligando. Se proporciona una gran variedad de aminoácidos en las regiones variables entre los restos de armazón fijos para proporcionar unión específica a una molécula diana.
- 20 Una proteína de armazón de unión a ligando ejemplar se basa en un dominio de fibronectina de tipo III (Fn3). La fibronectina es una proteína grande que desempeña papeles esenciales en la formación de matriz extracelular y en interacciones célula-célula; está constituida por muchas repeticiones de tres tipos (tipos I, II y III) de pequeños dominios.
- 25 La Fn3 es pequeña, monomérica, soluble y estable. Carece de enlaces disulfuro y, por lo tanto, es estable en condiciones reductoras. La estructura global de Fn3 se parece al pliegue de inmunoglobulina. Los dominios de Fn3 comprenden, en orden desde el extremo N al extremo C, una hélice beta o similar a beta, A; un bucle, AB; una hélice beta o similar a beta, B; un bucle, BC; una hélice beta o similar a beta, C; un bucle CD; una hélice beta o similar a beta D; un bucle DE; una hélice beta o similar a beta, E; un bucle, EF; una hélice beta o similar a beta F; un bucle
- 30 FG; y una hélice beta o similar a beta G. Las siete hélices β antiparalelas se disponen como dos láminas beta que forman un núcleo estable, mientras que crean dos "caras" compuestas por los bucles que conectan las hélices beta o similares a beta. Los bucles AB, CD y EF están localizados en una cara y los bucles BC, DE y FG están localizados en la cara opuesta. Cualquiera de o todos los bucles AB, BC, CD, DE, EF y FG pueden participar en la unión a ligando. Existen al menos 15 módulos diferentes de Fn3, y aunque la homología de secuencia entre las
- 35 moléculas es baja, todas comparten una alta similitud en la estructura terciaria.

Las Adnectin™ (Adnexus, una Compañía R&D de Bristol-Myers Squibb) son proteínas de armazón de unión a ligando basadas en el décimo dominio de fibronectina de tipo III, es decir, el décimo módulo de Fn3, (^{10} Fn3). La secuencia de aminoácidos de un ^{10} Fn3 humano de origen natural se expone en la SEC ID N°: 1.

40 **VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVRYRITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAVT
GRGDSPASSKPIISINYRT (SEC ID N°: 1)**

(se resaltan los bucles BC, FG y DE).

- 45 En la SEC ID N°:1, el bucle AB se corresponde a los restos 15-16, el bucle BC se corresponde a los restos 21-30, el bucle CD se corresponde a los restos 39-45, el bucle DE se corresponde a los restos 51-56, el bucle EF se corresponde a los restos 60-66 y el bucle FG se corresponde a los restos 76-87. (Xu y col., *Chemistry & Biology* 2002 9: 933-942). Los bucles BC, DE y FG se alinean a lo largo de una cara de la molécula y los bucles AB, CD y EF se alinean a lo largo de la cara opuesta de la molécula. En la SEC ID N°: 1, la cadena beta A se corresponde a los restos 9-14, la cadena beta B se corresponde a los restos 17-20, la cadena beta C se corresponde a los restos 31-38, la cadena beta D se corresponde a los restos 46-50, la cadena beta E se corresponde a los restos 57-59, la cadena beta F se corresponde a los restos 67-75 y la cadena beta G se corresponde a los restos 88-94. Las cadenas están conectadas entre sí mediante el correspondiente bucle, por ejemplo, las cadenas A y B están
- 50 conectadas por el bucle AB en la formación cadena A, bucle AB, cadena B, etc. Los restos implicados en la formación del núcleo hidrófobo (los "restos aminoácidos centrales") incluyen los aminoácidos correspondientes a los siguientes aminoácidos de la SEC ID N°: 1: L8, V10, A13, L18, I20, W22, Y32, I34, Y36, F48, V50, A57, I59, L62, Y68, I70, V72, A74, I88, I90 e Y92, donde los restos aminoácidos centrales están representados por el código de aminoácidos de una única letra seguido de la posición en la que se localizan dentro de la SEC ID N°: 1. Véase, por
- 55 ejemplo, Dickinson y col., *J. Mol. Biol.* 236: 1079-1092 (1994).
- 60

Como se ha descrito anteriormente, los restos aminoácidos correspondientes a los restos 21-30, 51-56 y 76-87 de la SEC ID N°: 1 definen los bucles BC, DE y FG, respectivamente. Sin embargo, debe entenderse que no es necesario modificar todos los restos dentro de la región del bucle para conseguir un agente de unión a ^{10} Fn3 que

65 tenga una fuerte afinidad por una diana deseada, tal como IGF-IR o EGFR. Por ejemplo, en muchos de los ejemplos descritos en el presente documento, solo se modificaron los restos correspondientes a los aminoácidos 23-30, 52-55

y 77-86 de la SEC ID N°: 1 para producir agentes de unión a $^{10}\text{Fn3}$ de alta afinidad (véase la Figura 46. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, el bucle BC puede definirse por aminoácidos que corresponden a los restos 23-30 de la SEC ID N°: 1, el bucle DE puede definirse por aminoácidos que corresponden a los restos 52-55 de la SEC ID N°: 1, y el bucle FG puede definirse por aminoácidos que corresponden a los restos 77-86 de la SEC ID N°: 1.

Los $^{10}\text{Fn3}$ son estructural y funcionalmente análogos a anticuerpos, específicamente la región variable de un anticuerpo. Aunque los dominios de $^{10}\text{Fn3}$ se pueden describir como "miméticos de anticuerpo" o "proteínas similares a anticuerpo", ofrecen varias ventajas con respecto a anticuerpos convencionales. En particular, muestran mejores propiedades de plegamiento y termoestabilidad en comparación con anticuerpos y carecen de enlaces disulfuro, que se conoce que impiden o evitan el plegamiento apropiado en ciertas condiciones. Ejemplos de agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$ son predominantemente monoméricos, alcanzando las T_m como promedio $\sim 50^\circ\text{C}$.

Los bucles BC, DE y FG de $^{10}\text{Fn3}$ son análogos a las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de inmunoglobulinas. La alteración de la secuencia de aminoácidos en estas regiones de bucle cambia la especificidad de unión de $^{10}\text{Fn3}$. Las secuencias de proteína fuera de los bucles similares a CDR son análogas a las regiones flanqueantes de inmunoglobulinas y desempeñan un papel en la conformación estructural del $^{10}\text{Fn3}$. Las alteraciones en las regiones similares a regiones flanqueantes de $^{10}\text{Fn3}$ se permiten hasta el punto en el que no se altera la conformación estructural en cuanto a interrupción de la unión a ligando. Se han descrito procedimientos para generar agentes de unión específicos de ligando de $^{10}\text{Fn3}$ en las Publicaciones PCT N° WO 00/034787, WO 01/64942 y WO 02/032925, que describen agentes de unión de $\text{TNF}\alpha$ de alta afinidad, la Publicación PCT N° WO 2008/097497, que describe agentes de unión de VEGFR2 de alta afinidad y la Publicación PCT N° WO 2008/066752, que describe agentes de unión de IGFIR de alta afinidad. Las referencias adicionales que analizan agentes de unión de $^{10}\text{Fn3}$ y procedimientos para seleccionar agentes de unión incluyen las Publicaciones PCT N° WO 98/056915, WO 02/081497 y WO 2008/031098 y la Publicación de Estados Unidos N° 2003186385.

Las proteínas similares a anticuerpo basadas en el armazón de $^{10}\text{Fn3}$ se pueden definir generalmente por la secuencia:

VSDVPRDLEVVAATPTSLI(X)_nYYRITYGETGGNSPVQEFTV(X)_oATISGLKPGVDYTITVYAV(X)_pISINYRT (SEC ID N°: 32),

en la que n es un número entero de 1-20, o es un número entero de 1-20 y p es un número entero de 1-40. Los bucles BC, DE y FG están representados respectivamente por (X)_n, (X)_o y (X)_p.

$^{10}\text{Fn3}$ generalmente empieza con el resto aminoacídico que corresponde al número 1 de la SEC ID N°: 1. Sin embargo, la invención también incluye dominios con delecciones de aminoácidos. En algunas realizaciones, se delecionan restos aminoacídicos que corresponden a los ocho primeros aminoácidos de la SEC ID N°: 1. También pueden añadirse secuencias adicionales en el extremo N o C. Por ejemplo, una secuencia MG adicional puede ponerse en el extremo N de $^{10}\text{Fn3}$. Normalmente se escindirá la M, dejando una G en el extremo N. En algunas realizaciones, pueden ponerse secuencias en el extremo C del dominio $^{10}\text{Fn3}$, por ejemplo, EIDKPSQ (SEC ID N°: 9), EIDKPCQ (SEC ID N°: 10), EGSGS (SEC ID N°: 96) o EGSGC (SEC ID N°: 97).

Las secuencias de $^{10}\text{Fn3}$ que no se unen a ligando, es decir, el "armazón de $^{10}\text{Fn3}$ ", pueden alterarse siempre que el $^{10}\text{Fn3}$ retenga la función de unión al ligando y/o estabilidad estructural. En algunas realizaciones, uno o más de Asp 7, Glu 9 y Asp 23 se reemplazan por otro aminoácido, tal como por ejemplo un resto aminoacídico no cargado negativamente (por ejemplo Asn, Lys, etc.). Se ha notificado que estas mutaciones tienen el efecto de promover una mayor estabilidad del $^{10}\text{Fn3}$ mutante a pH neutro en comparación con la forma de tipo silvestre (Véase la Publicación PCT N° WO 02/04523). Se han descrito diversas alteraciones adicionales en el armazón de $^{10}\text{Fn3}$ que son beneficiosas o neutras. Véase, por ejemplo, Batori y col., Protein Eng. 2002 15(12): 1015-20; Koide y col., Biochemistry 2001 40(34): 10326-33.

El armazón de $^{10}\text{Fn3}$ puede modificarse por una o más sustituciones conservativas. Hasta un 5 %, 10 %, 20 % o incluso un 30 % o más de los aminoácidos del armazón de $^{10}\text{Fn3}$ pueden alterarse por una sustitución conservativa sin alterar sustancialmente la afinidad del $^{10}\text{Fn3}$ por un ligando. Por ejemplo, la modificación del armazón preferiblemente reduce la afinidad de unión del agente de unión de $^{10}\text{Fn3}$ por un ligando en menos 100 veces, 50 veces, 25 veces, 10 veces, 5 veces o 2 veces. Es posible que estos cambios alteren la inmunogenicidad del $^{10}\text{Fn3}$ *in vivo*, y cuando se reduce la inmunogenicidad, estos cambios son deseables. Como se usa en el presente documento, "sustituciones conservativas" son restos que son física o funcionalmente similares a los restos de referencia correspondientes. Es decir, una sustitución conservativa y su resto de referencia tienen un tamaño, forma, carga eléctrica y propiedades químicas similares incluyendo la capacidad de formar enlaces covalentes o enlaces de hidrógeno, o similares. Son sustituciones conservativas preferidas las que cumplen los criterios definidos para una mutación puntual aceptada en Dayhoff y col., Atlas of Protein Sequence and Structure 5: 345-352 (1978 & Supp.). Son ejemplos de sustituciones conservativas las sustituciones dentro de los siguientes grupos: (a) valina, glicina; (b) glicina, alanina; (c) valina, isoleucina, leucina; (d) ácido aspártico, ácido glutámico; (e) asparagina, glutamina; (f) serina, treonina; (g) lisina, arginina, metionina y (h) fenilalanina, tirosina.

Agentes de Unión a E

- En un aspecto, la descripción proporciona proteínas de tipo anticuerpo que comprenden un dominio de unión a EGFR de ¹⁰F_n3. En ciertas realizaciones, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR puede proporcionarse como parte de una proteína de fusión o multímero. Por ejemplo, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR puede unirse de forma covalente o no covalente a al menos un segundo dominio de unión de ¹⁰F_n3. El segundo dominio de unión de ¹⁰F_n3 puede unirse a EGFR o a una diana diferente. En un ejemplo de realización, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR puede unirse de forma covalente o no covalente a un ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR.
- En ejemplos de realizaciones, las proteínas ¹⁰F_n3 de unión a EGFR descritas en este documento se unen a EGFR con un valor de K_D menor de 500 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 100 pM, 100 pM, 50 pM o 10 pM.
- En ejemplos de realizaciones, el bucle BC de las proteínas ¹⁰F_n3 de unión a EGFR corresponde a los aminoácidos 23-30 de la SEC ID N°: 1, el bucle DE de las proteínas ¹⁰F_n3 de unión a EGFR corresponde a los aminoácidos 52-55 de la SEC ID N°: 1, y el bucle FG de las proteínas ¹⁰F_n3 corresponde a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1.
- En una realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1 y un bucle FG que tiene una longitud de 15 aminoácidos, por ejemplo, un bucle FG que se extiende en longitud en 5 aminoácidos debido a una inserción de 5 aminoácidos entre restos correspondientes a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1 y un bucle DE que tiene un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1, un bucle DE que tiene un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1, y un bucle FG que tiene una longitud de quince aminoácidos, por ejemplo un bucle FG que se extiende en longitud en cinco aminoácidos debido a una inserción de cinco aminoácidos entre los restos correspondientes a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1 y un bucle FG que comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1 y un bucle FG (i) que tiene quince aminoácidos de longitud, por ejemplo, un bucle FG que se extiende en longitud en cinco aminoácidos debido a una inserción de cinco aminoácidos entre los restos correspondientes a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1 y (ii) comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle DE que comprende un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1 y un bucle FG que comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle DE que comprende un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1 y un bucle FG (i) que tiene quince aminoácidos de longitud, por ejemplo, un bucle FG que se extiende en longitud en cinco aminoácidos debido a una inserción de cinco aminoácidos entre los restos correspondientes a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1 y (ii) comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1, un bucle DE que comprende un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1, y un bucle FG que comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.
- En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene YQ en las posiciones correspondientes a los aminoácidos 29 y 30 de la SEC ID N°: 1, un bucle DE que comprende un resto V, I, L, M o A en la posición correspondiente al aminoácido 54 de la SEC ID N°: 1, y un bucle FG (i) que tiene quince aminoácidos de longitud, por ejemplo, un bucle FG que se extiende en longitud en cinco aminoácidos debido a una inserción de cinco aminoácidos entre los restos correspondientes a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1 y (ii) comprende D o N en la posición correspondiente al aminoácido 77 de la SEC ID N°: 1.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que comprende la secuencia de aminoácidos XXXXXXYQ, un bucle DE que comprende la secuencia de aminoácidos XX(V/I/L/M/A)X, y un bucle FG que comprende la secuencia de aminoácidos (D/N)X_n, donde X es cualquier aminoácido y n es 9-14 aminoácidos. En un ejemplo de realización, n es 14 aminoácidos.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que corresponde a los aminoácidos 23-30 de la SEC ID N°: 1 que comprende la secuencia de aminoácidos XXXXXXYQ, un bucle DE que corresponde a los aminoácidos 52-55 de la SEC ID N°: 1 que comprende la secuencia de aminoácidos XX(V/I/L/M/A)X, y un bucle FG que corresponde a los aminoácidos 77-86 de la SEC ID N°: 1 que comprende la secuencia de aminoácidos (D/N)X_n, donde X es cualquier aminoácido y n es 9-14 aminoácidos. En un ejemplo de realización, n es 14 aminoácidos.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que comprende la secuencia de aminoácidos XXXXXXYQ, un bucle DE que comprende la secuencia de aminoácidos XX(V/I/L/M/A)X y un bucle FG que comprende una secuencia de aminoácidos:

D(Y/F/W)(Y/F/K)(N/D/P)(P/H/L)(A/T/V)(T/D/S)(H/Y/G)(E/P/V)(Y/H)(T/K/I)(Y/F)(H/N/Q)(T/Q/E)(T/S/I);

donde X es cualquier aminoácido.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que comprende la secuencia de aminoácidos XXXXXXYQ, un bucle DE que comprende la secuencia de aminoácidos XX(V/I/L/M/A)X y un bucle FG que comprende una secuencia de aminoácidos:

D(Y/F)(K/R)PHXDGPH(T/I)S/Y) (SEC ID N°: 483);

donde X es cualquier aminoácido.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que comprende la secuencia de aminoácidos XXXXXXYQ, un bucle DE que comprende la secuencia de aminoácidos XX(V/I/L/M/A)X y un bucle FG que comprende la secuencia de aminoácidos D(Y/F/W)(Y/F/K)(N/P/D)(P/H/L)X(T/D/S)(H/G/Y)(E/P/Y)(Y/H)XYXXX, donde X es cualquier aminoácido.

En otra realización, la invención proporciona un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle FG que comprende una secuencia de aminoácidos:

D(Y/F)(K/R)PHXDGPH(T/I)YXE(S/Y) (SEC ID N°: 483);

donde X es cualquier aminoácido.

En ciertas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende cualquiera de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente, con la condición de que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR no comprenda una o más de las siguientes secuencias:

i.

**VSDVPRDLEVVAATPTSLISWQVPRPMYQRYRITYGETGGNSPVQ
EFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITIVYAVTDYMHSEYRQYPISINYRT (SEC ID N°: 484),**

y
ii.

**VSDVPRDLEVVAATPTSLISWQVPRPMYQRYRITYGETGGNSPVQE
FTVPGGVRTATISGLKPGVDYITIVYAVTDYMHSEYRQYPISINYRT (SEC ID N°: 485),**

y
iii.

**VSDVPRDLEVVAATPTSLISWQVPRPMYQRYRITYGETGGNSPVQ
EFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITIVYAVTDYMHSEYRQYPISINYRTEIDKPCQ (SEC ID N°: 486).**

En ciertas realizaciones, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente tiene al menos un 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 % o 80 % de identidad con la SEC ID N°: 1. En ciertas realizaciones, la estructura global de un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente se parece al plegamiento de las inmunoglobulinas. En cierta realización, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas

anteriormente comprende además los restos aminoacídicos centrales del armazón. En ciertas realizaciones, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente tiene al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114. En ciertas realizaciones, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente tiene al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad con la secuencia de aminoácidos de restos aminoacídicos correspondientes a E9 de la SEC ID N°: 1 hasta T94 de la SEC ID N°: 1 de una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114. En ciertas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende una de las secuencias consenso proporcionadas anteriormente comprende un armazón de ¹⁰F_n3 que tiene de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, delecciones o adiciones con respecto a los restos aminoacídicos del armazón de la SEC ID N°: 1.

En una realización, se proporciona una proteína de tipo anticuerpo que comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3) que se une EGFR con una K_D menor de 500 nM y comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 23-30 de la SEC ID N° 112, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-55 de la SEC ID N°: 112, y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-86 de la SEC ID N°: 112. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDRYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPHTYHESX_l (SEC ID N°: 139); donde X es cualquier aminoácido y g, h, i, j, k y l son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 5. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVDRYQ (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVYT (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117). En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 80, 90, 95 o 100 % a una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114.

En ciertas realizaciones, un dominio ¹⁰F_n3 de unión a EGFR está unido de forma covalente o no covalente a un dominio ¹⁰F_n3 de unión a EGF-IR. En ejemplos de realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR puede comprender un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 3, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 3 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-83 de la SEC ID N°: 3. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_aSARLKVAX_b (SEC ID N°: 46), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_cKNVYX_d (SEC ID N°: 48), y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_eRFRDYQX_f (SEC ID N°: 50), donde X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, y l son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 5, o donde a es 2 y b-f son 1, o donde a-f son cero. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 80, 90, 95, 98, 99 o 100 % a la SEC ID N°: 3. En ciertas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende un armazón de ¹⁰F_n3 que tiene de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2, o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, delecciones o adiciones con respecto a los restos aminoacídicos del armazón de la SEC ID N°: 1. En ciertas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR tiene de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2, o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, delecciones o adiciones con respecto a las secuencias de bucle correspondientes de la SEC ID N°: 3.

Agentes de Unión a E/I de ¹⁰F_n3

Un aspecto de la descripción proporciona agentes de unión a E/I contruidos a partir de multímeros de proteína similar a anticuerpo. En algunas realizaciones, un multímero de proteína similar a anticuerpo comprende al menos un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR unido covalentemente o no covalentemente con al menos un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR. En ciertas realizaciones, los agentes de unión a E/I descritos en este documento se pueden construir como una cadena polipeptídica única en la que las subunidades de E y I pueden estar en cualquier orientación, por ejemplo, del extremo N al extremo C, en la orientación E-I o en la orientación I-E.

La descripción se refiere, en parte, al descubrimiento sorprendente de que múltiples ¹⁰F_n3 unidos a través de un adaptador polipeptídico se pliegan correctamente de forma independiente entre sí, conservan alta afinidad de unión y que cada uno de los dominios conserva sus propiedades funcionales (véase, por ejemplo, los Ejemplos 5-10). Adicionalmente, estos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 demuestran propiedades biofísicas deseables tales como baja agregación y alta temperatura de fusión (T_m) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 4). Los Ejemplos caracterizan diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3. Un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR ejemplar se expone en la SEC ID N°: 4. Se expone un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR ejemplar en la SEC ID N°: 113.

En algunas realizaciones, un agente de unión a E/I comprende un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR y un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR, que tienen independientemente una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 40, 50, 60, 70 o el 80 % al dominio de ¹⁰F_n3 humano, mostrado en la SEC ID N°:1. Gran parte de la variabilidad tendrá lugar generalmente en uno o más de los bucles.

En algunas realizaciones, un agente de unión a E/I comprende un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR y un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR, que tienen independientemente una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 70, 80, 85, 90, 95, 98 o el 100 % a la SEC ID N°: 32, en la que n es un número entero de 1-20, o es un número entero de 1-20 y p es un número entero de 1-40. En algunas realizaciones, n es un número entero de 8-12, o es un número entero de 4-8 y p es un número entero de 4-28. En algunas realizaciones, n es 10, o es 6 y p es 12.

En algunas realizaciones, la descripción proporciona multímeros de ¹⁰F_n3 que tienen al menos un bucle seccionado del bucle BC, DE y FG con una secuencia de aminoácidos alterada con respecto a la secuencia del bucle correspondiente del ¹⁰F_n3 humano. Con "alterado" se quiere decir una o más alteraciones de secuencia de aminoácidos con respecto a una secuencia de molde (correspondiente al dominio de fibronectina humana) e incluye adiciones, deleciones y sustituciones de aminoácidos. La alteración de una secuencia de aminoácidos se puede conseguir mediante variación de secuencia deliberada, ciega o espontánea, generalmente de una secuencia codificante de ácido nucleico y puede tener lugar mediante cualquier técnica, por ejemplo, PCR, PCR con tendencia a error o síntesis química de ADN. En algunas realizaciones, una secuencia de aminoácidos está alterada por sustitución con o adición de aminoácidos de origen natural.

En algunas realizaciones, uno o más bucles seleccionados de BC, DE y FG se pueden prolongar o acortar en la longitud con respecto al bucle de fibronectina humana correspondiente. En particular, el bucle FG del ¹⁰F_n3 humano tiene 12 restos de longitud, mientras que el bucle correspondiente en las cadenas pesadas de anticuerpos varía entre 14-28 restos. Para optimizar la unión a antígeno, por lo tanto, la longitud del bucle FG de ¹⁰F_n3 puede estar alterada en la longitud así como en la secuencia para obtener la mayor flexibilidad y afinidad posibles en la unión a antígeno.

En algunas realizaciones de las moléculas de ¹⁰F_n3, el bucle BC alterado tiene hasta 10 sustituciones de aminoácidos, hasta 9 deleciones de aminoácidos, hasta 10 inserciones de aminoácidos o una combinación de sustituciones y deleciones o inserciones. En algunas realizaciones, el bucle DE alterado tiene hasta 6 sustituciones de aminoácidos, hasta 5 deleciones de aminoácidos, hasta 14 inserciones de aminoácidos o una combinación de sustituciones y deleciones o inserciones. En algunas realizaciones, el bucle FG tiene hasta 12 sustituciones de aminoácidos, hasta 11 deleciones de aminoácidos, hasta 28 inserciones de aminoácidos o una combinación de sustituciones y deleciones o inserciones.

El ¹⁰F_n3 de origen natural comprende un motivo de unión a integrina "arginina-glicina-ácido aspártico" (RGD) en el bucle FG. Los multímeros preferidos de ¹⁰F_n3 carecen de un motivo de unión a integrina RGD.

En algunas realizaciones, un agente de unión a E/I es un dímero de proteína similar a anticuerpo que comprende a) un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 112, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 112 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-92 de la SEC ID N°: 112; unido covalentemente o no covalentemente con b) un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de la SEC ID N°: 3, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de la SEC ID N°: 3 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-83 de la SEC ID N°: 3. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 80, 90, 95, 98 o el 100 % a la SEC ID N°: 112. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 80, 90, 95, 98 o el 100 % a la SEC ID N°: 3. En algunas realizaciones, el agente de unión a E/I comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en el 80, 85, 90, 95, 98 o el 100 % a las SEC ID N°: 126-133.

Un agente de unión a E/I de la invención es un dímero de proteína similar a anticuerpo que comprende un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_aSARLKVAX_b (SEC ID N°: 46), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_cKNVYX_d (SEC ID N°: 48) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_eRFRDYQX_f (SEC ID N°: 50); unido covalentemente o no covalentemente con un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPHTYHESX_i (SEC ID N°: 139); donde X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k y l son números enteros de 0 a 5, independientemente. En algunas realizaciones, a y g son 2; b-f e i-1 son 1; y h es cero. En algunas realizaciones, a-1 son cero.

En algunas realizaciones, un agente de unión a E/I es un dímero de proteína similar a anticuerpo que comprende un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos PKNVYT (SEC ID N°: 47) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TRFRDYQP (SEC ID N°: 49); unida covalentemente o no covalentemente con un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVDYQ (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVTY (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117).

En algunas realizaciones, un agente de unión a E/I es un dímero de proteína de tipo anticuerpo que comprende a)

un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 23-29 de la SEC ID N°: 3, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 52-55 de la SEC ID N°: 3, y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 77-82 de la SEC ID N°: 3; unido de forma covalente o no covalente a b) un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos correspondientes a los restos aminoacídicos 23-30 de la SEC ID N°: 1 de una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos correspondientes a los restos aminoacídicos 52-55 de la SEC ID N°: 1 de una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114, y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos correspondiente a los restos aminoacídicos 77-86 de la SEC ID N°: 112-114. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR de un dímero de proteína de tipo anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 80, 90, 95 o 100 % a la secuencia de aminoácidos de restos aminoacídicos correspondientes a E9 de la SEC ID N°: 1 hasta T94 de la SEC ID N°: 1 de una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114. En algunas realizaciones, el ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR de un dímero de proteína de tipo anticuerpo tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 80, 90, 95, 98, 99 o 100 % a la secuencia de aminoácidos de restos aminoacídicos correspondientes a E9 de la SEC ID N°: 1 hasta T94 de la SEC ID N°: 1 de la SEC ID N°: 3. En algunas realizaciones, el agente de unión a E/I comprende una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos un 80, 85, 90, 95, 98, 99 o 100 % a una cualquiera de las SEC ID N°: 126-133 y 211-216.

Preferiblemente, X como se define en este documento es un aminoácido de origen natural.

En ciertas realizaciones, los agentes de unión a E, o los monómeros de E y/o I de los agentes de unión a E/I descritos en el presente documento pueden contener una sustitución del aminoácido Ser por Cys en una posición correspondiente a la serina 62 o la serina 91 de la SEC ID N°: 1.

En ciertos aspectos, la descripción proporciona secuencias peptídicas cortas que median en la unión a EGFR. Los ejemplos de tales secuencias incluyen los restos aminoacídicos que se corresponden a los bucles BC, DE y FG de la SEC ID N°: 112. En algunas realizaciones, los péptidos se unen a su respectivo ligando con una constante de disociación (K_D) menor de 500 nM, 100 nM, 50 nM, 5 nM o menos. Tales secuencias pueden mediar en la unión a ligando en una forma aislada o cuando se insertan en una estructura proteica particular, tal como un dominio de inmunoglobulina o similar a inmunoglobulina.

En una realización, un dímero de proteína similar a anticuerpo comprende un polipéptido que tiene la estructura A-B-C, donde A es un polipéptido que comprende, está constituido esencialmente por, o que está constituido por un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR, B es un adaptador polipeptídico y C es un polipéptido que comprende, que está constituido esencialmente por o que está constituido por un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR. En otra realización, un dímero de proteína similar a anticuerpo comprende un polipéptido que tiene la estructura A-B-C, donde A es un polipéptido que comprende, que está constituido esencialmente por, o que está constituido por un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR, B es un adaptador polipeptídico y C es un polipéptido que comprende, está constituido esencialmente por o que está constituido por un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR. Los ejemplos específicos de dímeros de proteína similar a anticuerpo que tienen la estructura A-B-C son polipéptidos que comprenden (i) un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 126-133 y 211-216, o (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos en el 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a una cualquiera de las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEC ID N°: 126-133 y 211-216.

En ciertas realizaciones, la región A o C es un polipéptido que comprende un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR; donde el dominio de ¹⁰F_n3 tiene la estructura del extremo N al extremo C: cadena beta A, bucle AB, cadena beta B, bucle BC, cadena beta C, bucle CD, cadena beta D, bucle DE, cadena beta E, bucle EF, cadena beta F, bucle FG, cadena beta G; donde: (i) el bucle BC tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 115 o 137, el bucle DE tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 116 o 138, y el bucle FG tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 117 o 139, donde el dominio de ¹⁰F_n3 se pliega en una estructura similar a región variable de cadena pesada de anticuerpo; y donde el polipéptido se une a EGFR con una K_D menor de 100 nM. El dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR se pliega preferiblemente en una estructura en la que las 7 cadenas beta están distribuidas entre dos láminas beta que se compactan entre sí formando un núcleo estable y donde las cadenas beta están conectadas por los seis bucles que están expuestos a disolvente. En realizaciones ilustrativas, el dominio de ¹⁰F_n3 tiene una longitud de 80-150 aminoácidos.

En realizaciones a modo de ejemplo, la región A o C es un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR con una K_D menor de 100 nM que tiene una secuencia de SEC ID N°: 467 como se expone a continuación:

EVVAATX_{n1}SLIX_{a1}SWWAPVDYRQX_{a2}YYRITYGEX_{n2}QEFTVX_{a3}PRDVYTX_{a4}ATIX_{n3}DYTITVYAVX_{a5}TDYKPHAD
GPHTYHESPX_{a6}ISINYRT (SEC ID N°: 467).

En la SEC ID N°: 467, los bucles BC, DE y FG tienen una secuencia fija como se muestra en negrita, o una secuencia idéntica en al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a las secuencias mostradas en negrita, el bucle AB se representa por X_{n1}, el CD se representa por X_{n2} y el bucle EF se representa por X_{n3} y las

5 cadenas beta A-G están subrayadas. X representa cualquier aminoácido y el subíndice después de la X representa un número entero del número de aminoácidos. En particular, n1 puede ser cualquiera de 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 aminoácidos; n2 y n3 pueden ser cada uno independientemente cualquiera entre 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 aminoácidos; y a1-a6 pueden comprender cada uno independientemente 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 aminoácidos. En realizaciones preferidas, n1 es 2 aminoácidos, n2 es 7 aminoácidos, n3 es 7 aminoácidos y a1-a6 es 0 aminoácidos. Las secuencias de las cadenas beta pueden tener cualquiera de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, deleciones o adiciones a lo largo de las 7 regiones de armazón con respecto a los correspondientes aminoácidos mostrados en la SEC ID N°: 1. En una realización ilustrativa, las secuencias de la cadena beta pueden tener cualquiera de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones conservativas a lo largo de las 7 regiones de armazón con respecto a los aminoácidos correspondientes mostrados en la SEC ID N°: 1. En ciertas realizaciones, los restos aminoacídicos centrales se fijan y cualquier sustitución, sustitución conservativa, deleción o adición tiene lugar en restos diferentes a los restos aminoacídicos centrales. En ciertas realizaciones, el agente de unión a EGFR se representa por la siguiente secuencia de aminoácidos:

15 **EVVAATPTSLISWAPVDRYQYYRITYGETGGNSPVQEFVPRDVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADG**
PHTYHESPISINRYT (SEC ID N°: 114).

20 En la SEC ID N°: 114, la secuencia de los bucles BC, DE y FG tiene una secuencia fija como se muestra en negrita, o una secuencia idéntica en al menos un 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a las secuencias mostradas en negrita, y la secuencia remanente que está subrayada (por ejemplo, la secuencia de las 7 cadenas beta y los bucles AB, CD y EF) tiene cualquiera de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, deleciones o adiciones con respecto a los correspondientes aminoácidos mostrados en las SEC ID N°: 114. En ciertas realizaciones, los restos aminoacídicos centrales se fijan y cualquier sustitución, sustitución conservativa, deleción o adición tiene lugar en restos diferentes a los restos aminoacídicos centrales. El dominio de ¹⁰Fn3 que se une a EGFR puede comprender opcionalmente una extensión N-terminal de 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 aminoácido de longitud. Las extensiones N-terminales ilustrativas incluyen (representadas por el código de aminoácidos de una única letra) M, MG, G, MGVSVDVPRDL (SEC ID N°: 69), GVSDVPRDL (SEC ID N°: 70) y VSDVPRDL (SEC ID N°: 71) o truncamientos N-terminales de una cualquiera de las SEC ID N°: 69, 70 o 71. Otras extensiones N-terminales adecuadas incluyen, por ejemplo, X_nSDVPRDL (SEC ID N°: 72), X_nDVPRDL (SEC ID N°: 73), X_nVPRDL (SEC ID N°: 74), X_nPRDL (SEC ID N°: 75), X_nRDL (SEC ID N°: 76), X_nDL (SEC ID N°: 77) o X_nL, donde n = 0, 1 o 2 aminoácidos, donde cuando n = 1, X es Met o Gly y cuando n = 2, X es Met-Gly. El dominio de ¹⁰Fn3 que se une a EGFR puede comprender opcionalmente una cola C-terminal. Ejemplos de colas C-terminales incluyen polipéptidos que tienen 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 aminoácido de longitud. Los ejemplos específicos de colas C-terminales incluyen EIDKPSQ (SEC ID N°: 9), EIDKPCQ (SEC ID N°: 10) y EIDK (SEC ID N°: 78). En otras realizaciones, las colas C-terminales adecuadas pueden ser un fragmento truncado en el extremo C de la SEC ID N°: 9, 10 o 78, incluyendo, por ejemplo, una de las siguientes secuencias de aminoácidos (representadas por el código de aminoácidos de una única letra): E, EI, EID, EIDKP (SEC ID N°: 79), EIDKPS (SEC ID N°: 80) o EIDKPC (SEC ID N°: 81). Otras colas C-terminales adecuadas incluyen, por ejemplo, ES, EC, EGS, EGC, EGSGS (SEC ID N°: 96) o EGSGC (SEC ID N°: 97) o EIEK (SEC ID N°: 217). En ciertas realizaciones, el dominio de ¹⁰Fn3 que se une a EGFR comprende tanto una extensión N-terminal como una cola C-terminal. En realizaciones a modo de ejemplo, la región A comprende una extensión N-terminal que comienza con Gly o Met-Gly y una extensión C-terminal que no contiene ningún resto de cisteína y la región B comprende una extensión N-terminal que no comienza con una Met y una extensión C-terminal que comprende un resto de cisteína. Los ejemplos específicos de dominios de ¹⁰Fn3 que se unen a EGFR son polipéptidos que comprenden (i) un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114 o (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos en el 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 112-114.

50 En ciertas realizaciones, la región A o C es un polipéptido que comprende un dominio de ¹⁰Fn3 que se une a IGF-IR, donde el dominio de ¹⁰Fn3 tiene la estructura del extremo N al extremo C: cadena beta A, bucle AB, cadena beta B, bucle BC, cadena beta C, bucle CD, cadena beta D, bucle DE, cadena beta E, bucle EF, cadena beta F, bucle FG, cadena beta G, donde el bucle BC tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 45 o 46, el bucle DE tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 47 o 48 y el bucle FG tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 49 o 50, donde el dominio de ¹⁰Fn3 se pliega en una estructura similar a región variable de cadena pesada de anticuerpo y donde el polipéptido se une a IGF-IR con una K_D menor de 100 nM. El dominio de ¹⁰Fn3 que se une a IGF-IR se pliega preferiblemente en una estructura en la que las 7 cadenas beta están distribuidas entre dos láminas beta que se compactan entre sí formando un núcleo estable y en la que las cadenas beta están conectadas por los seis bucles que están expuestos a disolvente. En realizaciones a modo de ejemplo, el dominio de ¹⁰Fn3 tiene 80-150 aminoácidos de longitud.

65 En realizaciones a modo de ejemplo, la región A o C es un dominio de ¹⁰Fn3 que se une a IGF-IR con una K_D menor de 100 nM que tiene la secuencia expuesta a continuación:

EVVAATX_{n1}SLIX_{a1}SWSARLKVARX_{a2}YYRITYGEX_{n2}QEFTVX_{a3}PKNVYTX_{a4}ATIX_{n3}DYTITVYAVX_{a5}TRFRDYQPX_{a6}ISINYRT (SEC ID N°: 86).

En la SEC ID N°: 86, los bucles BC, DE y FG tienen una secuencia fija como se muestra en negrita, o una secuencia idéntica al menos en el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a las secuencias mostradas en negrita, el bucle AB se representa por X_{n1}, el bucle CD se representa por X_{n2} y el bucle EF se representa por X_{n3} y las cadenas beta A-G están subrayadas. X representa cualquier aminoácido y el subíndice después de la X representa un número entero del número de aminoácidos. En particular, n1 puede ser cualquiera de 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 aminoácidos; n2 y n3 pueden ser cada uno independientemente cualquiera de 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 aminoácidos; y a1-a6 pueden comprender independientemente cada uno 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 aminoácidos. En realizaciones preferidas, n1 es 2 aminoácidos, n2 es 7 aminoácidos, n3 es 7 aminoácidos y a1-a6 es 0 aminoácidos. Las secuencias de las cadenas beta pueden tener cualquiera de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, deleciones o adiciones a lo largo de las 7 regiones de armazón con respecto a los correspondientes aminoácidos mostrados en la SEC ID N°: 1. En una realización ilustrativa, las secuencias de las cadenas beta pueden tener cualquiera de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones conservativas a lo largo de las 7 regiones de armazón con respecto a los aminoácidos correspondientes mostrados en la SEC ID N°: 1. En ciertas realizaciones, los restos aminoacídicos centrales se fijan y cualquier sustitución, sustitución conservativa, deleción o adición tiene lugar en restos diferentes a los restos aminoacídicos centrales. En ciertas realizaciones, el agente de unión a IGF-IR se representa por la siguiente secuencia de aminoácidos:

EVVAATPTSLIISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT (SEC ID N°: 65).

En la SEC ID N°: 65, la secuencia de los bucles BC, DE y FG tiene una secuencia fija como se muestra en negrita, o una secuencia idéntica al menos en el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a las secuencias mostradas en negrita, y la secuencia remanente que está subrayada (por ejemplo, la secuencia de las 7 cadenas beta y los bucles AB, CD y EF) tiene cualquiera de 0 a 20, de 0 a 15, de 0 a 10, de 0 a 8, de 0 a 6, de 0 a 5, de 0 a 4, de 0 a 3, de 0 a 2 o de 0 a 1 sustituciones, sustituciones conservativas, deleciones o adiciones con respecto a los correspondientes aminoácidos mostrados en la SEC ID N°: 65. En ciertas realizaciones, los restos aminoacídicos centrales están fijados y cualquier sustitución, sustitución conservativa, deleción o adición tiene lugar en restos diferentes a los restos aminoacídicos centrales. El dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR puede comprender opcionalmente una extensión N-terminal de 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 aminoácido de longitud. Las extensiones N-terminales ilustrativas incluyen (representadas por el código de aminoácidos de una única letra) M, MG, G, MGVSVDPRDL (SEC ID N°: 69), GVSVDPRDL (SEC ID N°: 70) y VSDVPRDL (SEC ID N°: 71) o truncamientos N-terminales de una cualquiera de la SEC ID N°: 69, 70 o 71. Otras extensiones N-terminales adecuadas incluyen, por ejemplo, X_nSDVPRDL (SEC ID N°: 72), X_nDVPRDL (SEC ID N°: 73), X_nVPRDL (SEC ID N°: 74), X_nPRDL (SEC ID N°: 75), X_nRDL (SEC ID N°: 76), X_nDL (SEC ID N°: 77) o X_nL, donde n = 0, 1 o 2 aminoácidos, donde cuando n = 1, X es Met o Gly y cuando n = 2, X es Met-Gly. El dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR puede comprender opcionalmente una cola C-terminal. Las colas C-terminales ejemplares incluyen polipéptidos que tienen 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 aminoácido de longitud. Los ejemplos específicos de colas C-terminales incluyen EIDKPSQ (SEC ID N°: 9), EIDKPCQ (SEC ID N°: 10) y EIDK (SEC ID N°: 78). En otras realizaciones, las colas C-terminales adecuadas pueden ser un fragmento truncado en el extremo C de la SEC ID N°: 9, 10 o 78, que incluyen, por ejemplo, una de las siguientes secuencias de aminoácidos (representadas por el código de aminoácidos de una única letra): E, EI, EID, EIDKP (SEC ID N°: 79), EIDKPS (SEC ID N°: 80) o EIDKPC (SEC ID N°: 81). Otras colas C-terminales adecuadas incluyen, por ejemplo, ES, EC, EGS, EGC, EGSGS (SEC ID N°: 96) o EGSGC (SEC ID N°: 97) o EIEK (SEC ID N°: 217). En ciertas realizaciones, el dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR comprende tanto una extensión N-terminal como una cola C-terminal. En realizaciones a modo de ejemplo, la región A comprende una extensión N-terminal que comienza con Gly o Met-Gly y una extensión C-terminal que no contiene ningún resto de cisteína y la región B comprende una extensión N-terminal que no comienza con una Met y una extensión C-terminal que comprende un resto de cisteína. Los ejemplos específicos de dominios de ¹⁰F_n3 que se unen a IGF-IR son polipéptidos que comprenden (i) un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 3, 4, 65 u 86 o (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos en el 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 3, 4, 65 u 86.

La región B es un adaptador como se describe adicionalmente en este documento. En realizaciones a modo de ejemplo, la región B es un adaptador polipeptídico. Los adaptadores polipeptídicos ejemplares incluyen polipéptidos que tienen 1-20, 1-15, 1-10, 1-8, 1-5, 1-4, 1-3, o 1-2 aminoácidos. Los ejemplos específicos de adaptadores polipeptídicos adecuados se describen más adelante en este documento e incluyen, por ejemplo, adaptadores que tienen una secuencia seleccionada entre el grupo constituido por las SEC ID N°: 11-19, 51, 93-95 y 218. En ciertas realizaciones, el adaptador puede ser un polipéptido de cola C-terminal como se describe en este documento, un polipéptido de extensión N-terminal como se describe en este documento o una combinación de los mismos.

En una realización, un dímero de proteína similar a anticuerpo comprende un polipéptido que tiene la estructura X₁-A-X₂-B-X₃-C-X₄, en la que X₁ es una extensión N-terminal opcional, A es un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR,

X₂ es una cola C-terminal opcional, B es un adaptador polipeptídico, X₃ es una extensión N-terminal opcional, C es un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR y X₄ es una cola C-terminal opcional. En otra realización, un dímero de proteína similar a anticuerpo comprende un polipéptido que tiene la estructura X₁-A-X₂-B-X₃-C-X₄, en la que X₁ es una extensión N-terminal opcional, A es un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a IGF-IR2, X₂ es una cola C-terminal opcional, B es un adaptador polipeptídico, X₃ es una extensión N-terminal opcional, C es un dominio de ¹⁰F_n3 que se une a EGFR y X₄ es una cola C-terminal opcional. Los ejemplos específicos de extensiones N-terminales adecuadas y colas C-terminales se han descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, uno o más de X₁, X₂, B, X₃ o X₄ pueden comprender un resto aminoacídico adecuado para pegilación, tal como un resto de cisteína o lisina. En realizaciones a modo de ejemplo, X₄ comprende al menos un aminoácido adecuado para pegilación, tal como un resto de cisteína o lisina. Los ejemplos específicos de adaptadores polipeptídicos adecuados se describen con más detalle más adelante. Los ejemplos específicos de dímeros de proteína similar a anticuerpo que tienen la estructura X₁-A-X₂-B-X₃-C-X₄ son polipéptidos que comprenden (i) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 20-31, 53-58, 87-92, 98-105, 118-133, 149-154, 164-169, 179-184, 192-197, 205-210 y 211-216, o (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica al menos en el 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % a la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEC ID N°: 126-133 y 211-216.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable ajustar la potencia de un dominio de unión de ¹⁰F_n3 con respecto al otro dominio de unión de ¹⁰F_n3 en los dímeros de proteína similar a anticuerpo descritos en este documento. Por ejemplo, si la afinidad de unión del primer dominio de ¹⁰F_n3 es significativamente superior a la afinidad de unión del segundo dominio de ¹⁰F_n3, el efecto biológico del primer dominio de ¹⁰F_n3 podría rebasar los efectos del segundo dominio de ¹⁰F_n3. En consecuencia, en ciertas realizaciones, puede ser deseable que las afinidades de unión del primer y segundo dominio de ¹⁰F_n3 de un dímero de proteína similar a anticuerpo sean similares entre sí, por ejemplo, afinidades de unión en el intervalo de 100 veces, 30 veces, 10 veces, 3 veces, 1 vez, 0,3 veces o 0,1 veces, entre sí, o afinidades de unión en el intervalo de 0,1 veces a 10 veces, de 0,3 veces a 10 veces, de 0,1 veces a 3 veces, de 0,3 veces a 3 veces, de 0,1 veces a 1 vez, de 0,3 veces a 1 vez, de 1 vez a 10 veces, de 3 veces a 10 veces, de 3 veces a 30 veces o de 1 vez a 3 veces entre sí.

Conjugación

Los multímeros de proteínas similares a anticuerpo pueden estar unidas covalentemente o no covalentemente. En algunas realizaciones, un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR se puede unir directamente o indirectamente a un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR a través de un adaptador polipeptídico. Los adaptadores adecuados para conectar F_n3 son los que permiten que los dominios separados se plieguen independientemente entre sí formando una estructura tridimensional que permite la unión de alta afinidad a una molécula diana.

La descripción proporciona varios adaptadores adecuados que cumplen estos requisitos, que incluyen adaptadores basados en glicina-serina, adaptadores basados en glicina-prolina, así como el adaptador que tiene la secuencia de aminoácidos PSTSTST (SEC ID N°: 12). Los Ejemplos descritos en este documento demuestran que los dominios de F_n3 conectados por adaptadores polipeptídicos conservan su función de unión a diana. En algunas realizaciones, el adaptador es un adaptador basado en glicina-serina. Estos adaptadores comprenden restos de glicina y serina y pueden tener entre 8 y 50, 10 y 30 y 10 y 20 aminoácidos de longitud. Los Ejemplos incluyen adaptadores que tienen una secuencia de aminoácidos GSGSGSGSGSGSGSGSGS (SEC ID N°: 11), GSGSGSGSGS (SEC ID N°: 13), GGGGS GGGGS GGGGS (SEC ID N°: 14), GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEC ID N°: 15), GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEC ID N°: 16) o GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEC ID N°: 17). En algunas realizaciones, el adaptador es un adaptador basado en glicina-prolina. Estos adaptadores comprenden restos de glicina y prolina y pueden tener entre 3 y 30, 10 y 30 y 3 y 20 aminoácidos de longitud. Los ejemplos incluyen adaptadores que tienen una secuencia de aminoácidos GPGPGPG (SEC ID N°: 18), GPGPGPGPGPG (SEC ID N°: 19) y GPG (SEC ID N°: 51). En algunas realizaciones, el adaptador es un adaptador basado en prolina-alanina. Estos adaptadores comprenden restos de prolina y alanina y pueden tener entre 3 y 30, 10 y 30, 3 y 20 y 6 y 18 aminoácidos de longitud. Los ejemplos de tales adaptadores incluyen las SEC ID N°: 93, 94 y 95. Se considera que la longitud y composición de aminoácidos óptimas del adaptador se pueden determinar por experimentación rutinaria mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, los multímeros de proteínas similares a anticuerpo se unen a través de un adaptador polipeptídico que tiene un sitio de proteasa que se puede escindir por una proteasa en la sangre o el tejido diana. Tales realizaciones se pueden usar para liberar dos o más proteínas terapéuticas para suministro o propiedades terapéuticas mejores o una producción más eficaz en comparación con la producción por separado de tales proteínas.

Se pueden introducir adaptadores o espaciadores adicionales, por ejemplo, las SEC ID N°: 9 y 10, en el extremo C de un dominio de F_n3 entre el dominio de F_n3 y el adaptador polipeptídico. Se pueden introducir adaptadores o espaciadores adicionales en el extremo N de un dominio de F_n3 entre el dominio de F_n3 y el adaptador polipeptídico.

En algunas realizaciones, los multímeros de proteínas similares a anticuerpo se pueden unir directamente o

indirectamente a través de un adaptador polimérico. Los adaptadores poliméricos se pueden usar para variar de forma óptima la distancia entre cada resto de proteína para crear una proteína con una o más de las siguientes características: 1) impedimento estérico reducido o aumentado de la unión de uno o más dominios de proteína cuando se une a una proteína de interés, 2) estabilidad o solubilidad de proteína aumentada, 3) agregación de proteína disminuida y 4) avidez o afinidad global de la proteína aumentada.

En algunas realizaciones, los multímeros de proteínas similares a anticuerpo se unen por un polímero biocompatible tal como un azúcar polimérico. El azúcar polimérico puede incluir un sitio de escisión enzimática que se puede escindir por una enzima en la sangre o el tejido diana. Tales realizaciones se pueden usar para liberar dos o más proteínas terapéuticas para suministro o propiedades terapéuticas mejores o una producción más eficaz en comparación con la producción por separado de tales proteínas.

En algunas realizaciones, los multímeros de proteínas similares a anticuerpo se unen por un polioxialquileño, en particular, un resto de polietilenglicol (PEG). Las proteínas similares a anticuerpo pueden comprender un adaptador que contiene cisteína, tal como el adaptador expuesto en la SEC ID N°: 10, 81, 97 o 218. Se puede conjugar PEG con el resto de cisteína en la secuencia engarzadora y puede unir de forma operativa los dos dominios.

Restos farmacocinéticos

En un aspecto, la descripción proporciona agentes de unión a E y agentes de unión a E/I que comprenden además un resto farmacocinético (PK). En algunas realizaciones, el agente de unión a E/I es un multímero de proteínas similares a anticuerpo, en particular, un dímero de un ¹⁰Fn3 de unión a EGFR y un ¹⁰Fn3 de unión a IGFIR. Se pueden evaluar farmacocinéticas mejoradas de acuerdo con la necesidad terapéutica percibida. Con frecuencia es deseable aumentar la biodisponibilidad y/o aumentar el tiempo entre dosis, posiblemente aumentando el tiempo que una proteína permanece disponible en el suero después de la dosificación. En algunos casos, es deseable mejorar la continuidad de la concentración sérica de la proteína a lo largo del tiempo (por ejemplo, disminuir la diferencia en la concentración sérica de la proteína poco después de la administración y poco antes de la siguiente administración). Los agentes de unión a I y agentes de unión a E/I se pueden unir a un resto que reduzca la velocidad de aclaramiento del polipéptido en un mamífero (por ejemplo, ratón, rata o ser humano) más de tres veces con respecto al polipéptido no modificado. Otras medidas de farmacocinética mejorada pueden incluir semivida sérica, que se divide con frecuencia en una fase alfa y una fase beta. Cualquiera o las dos fases se pueden mejorar significativamente por adición de un resto apropiado.

Los restos que tienden a ralentizar el aclaramiento de una proteína de la sangre incluyen restos de polioxialquileño (por ejemplo, polietilenglicol); azúcares (por ejemplo, ácido siálico); y restos de proteína bien tolerados (por ejemplo, Fc, fragmentos de Fc, transferrina o albúmina sérica).

En algunas realizaciones, el resto PK es una proteína de unión a albúmina sérica tal como las descritas en las Publicaciones de Estados Unidos N° 2007/0178082 y 2007/0269422.

En algunas realizaciones, el resto PK es una proteína de unión a inmunoglobulina sérica tal como la descrita en la Publicación de Estados Unidos N° 2007/0178082.

En algunas realizaciones, el resto PK es polietilenglicol (PEG).

La velocidad de aclaramiento sérico de un multímero de proteína similar a anticuerpo modificado por PK se puede disminuir aproximadamente el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o incluso el 90 % con respecto a la velocidad de aclaramiento de los agentes de unión a E/I no modificados. El multímero modificado por PK puede tener una semivida ($t_{1/2}$) que está mejorada con respecto a la semivida del multímero no modificado. La semivida del polipéptido de unión a PK se puede mejorar al menos el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %, 200 %, 250 %, 300 %, 400 % o el 500 % o incluso el 1000 % con respecto a la semivida del multímero no modificado. En algunas realizaciones, la semivida del multímero se determina *in vitro*, tal como en una solución salina tamponada o en suero. En otras realizaciones, la semivida del multímero es una semivida *in vivo*, tal como la semivida del multímero en el suero u otro fluido corporal de un animal.

En algunas realizaciones, un resto PK está unido a un multímero de proteína similar a anticuerpo por al menos un enlace disulfuro, un enlace peptídico, un polipéptido, un azúcar polimérico o un resto de polietilenglicol. Los adaptadores polipeptídicos ejemplares incluyen adaptadores PSTSTST (SEC ID N°: 12), EIDKPSQ (SEC ID N°: 9) y GS, tales como GSGSGSGSGS (SEC ID N°: 13) y multímeros de los mismos.

Unión/Selección

La descripción proporciona agentes de unión a E y agentes de unión a E/I, en particular, multímeros de proteína similar a anticuerpo tales como un dímero de un ¹⁰Fn3 de unión a EGFR y un ¹⁰Fn3 de unión a IGFIR. La unión a EGFR o IGFIR se puede evaluar en términos de constantes de equilibrio (por ejemplo, disociación, K_D) y en términos de constantes cinéticas (por ejemplo, constante de velocidad de asociación, k_{on} y constante de velocidad de

disociación, k_{off}). En algunas realizaciones, un monómero o multímero de proteína similar a anticuerpo se unirá a EGFR con una K_D menor de 500 nM, 100 nM, 50 nM, 5 nM o menos. En algunas realizaciones, un multímero de proteína similar a anticuerpo se unirá a IGFIR con una K_D menor de 500 nM, 100 nM, 50 nM, 5 nM o menos. Se pueden tolerar mayores valores de K_D cuando la k_{off} es suficientemente baja o la k_{on} es suficientemente alta.

Los agentes de unión a E y los agentes de unión a E/I se pueden unir a cualquier parte de EGFR, incluyendo el dominio extracelular de un EGFR, en particular, el dominio de unión a ligando de EGFR. La unión de los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I a EGFR puede alterar la interacción de EGFR con uno o más ligandos, incluyendo TGF-alfa y EGF, y/o alterar la dimerización del receptor. En algunas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I compiten con un anticuerpo anti-EGFR por la unión a EGFR. El anticuerpo anti-EGFR se puede seleccionar de cualquier anticuerpo anti-EGFR incluyendo panitumumab (Amgen), nimotuzumab (YM Biosciences), zalutumumab (Genmab), EMD72000 (Merck KGaA) y cetuximab (ImClone Systems).

En algunas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I inhiben la señalización cadena debajo de EGFR. La unión a ligando de EGFR conduce a la dimerización de receptor homo- o heterodimérica con EGFR u otro miembro de la familia de HER. La dimerización promueve la autofosforilación de receptor, lo que, a su vez, conduce a la activación de varias rutas de señalización.

Los agentes de unión a E/I pueden unirse a cualquier parte de IGFIR, incluyendo el dominio extracelular de un IGFIR, en particular, el dominio de unión a ligando de IGFIR. La unión de agentes de unión a E/I a IGFIR puede alterar la interacción de IGFIR con uno o más ligandos, por ejemplo, IGF-I e IGF-II; y/o alterar el ensamblaje de heterotetrámeros de receptor. En algunas realizaciones, los agentes de unión a E/I compiten con un anticuerpo anti-IGFIR por la unión a IGFIR. El anticuerpo anti-IGFIR se puede seleccionar entre cualquier anticuerpo anti-IGFIR conocido.

En algunas realizaciones, los agentes de unión a E/I inhiben la señalización cadena abajo de IGFIR. El receptor de IGF-I está compuesto por dos tipos de subunidades: una subunidad alfa (una proteína de 130-135 kDa que es completamente extracelular y funciona en la unión a ligando) y una subunidad beta (una proteína transmembrana de 95 kDa, con dominios transmembrana y citoplásmicos). La IGFIR inicialmente se sintetiza como un polipéptido prorreceptor de cadena única que se procesa por glucosilación, escisión proteolítica y unión covalente para ensamblarse en un heterotetrámero de 460 kDa maduro que comprende dos subunidades alfa y dos subunidades beta. La subunidad o las subunidades beta poseen actividad tirosina cinasa activada por ligando.

La señalización de receptor EGFR e IGFIR activa independientemente la ruta de MAPK, incluyendo la fosforilación de MEK. Otra ruta activada es la ruta de fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), incluyendo la fosforilación de AKT. La señalización de receptor se transduce al núcleo, dando como resultado la activación de diversos factores de transcripción.

Se pueden diseñar ensayos de selección para identificar y caracterizar agentes de unión a E y agentes de unión a E/I. Los ensayos de unión, tales como resonancia de plasmón superficial y ELISA y ensayos que detectan rutas de señalización activadas, se conocen bien en la técnica, véase, por ejemplo, el Ejemplo 5. Se han producido diversos anticuerpos, incluyendo muchos que están disponibles en el mercado, que se unen específicamente a isoformas fosforiladas, activadas de EGFR e IGFIR, véase, por ejemplo, los Ejemplos 6 y 7. Los acontecimientos de señalización cadena abajo también se pueden usar como un indicador de la inhibición de receptor, tal como midiendo los niveles de fosforilación de AKT, véase, por ejemplo, el Ejemplo 8. Los ensayos de proliferación celular también son un procedimiento útil para caracterizar la capacidad de agentes de unión a E/I candidatos para unirse e inhibir la señalización de EGFR e IGFIR, véase, por ejemplo, el Ejemplo 9.

Conjugación con polímero

La conjugación con un polímero biocompatible se puede usar para unir multímeros de proteína similar a anticuerpo y/o para mejorar la farmacocinética de las proteínas. La identidad, tamaño y estructura del polímero se seleccionan a fin de mejorar la semivida en circulación del multímero o disminuir la antigenicidad del multímero sin una disminución inaceptable de la actividad.

Los ejemplos de polímeros útiles en la invención incluyen, pero sin limitación, poli(alquilenglicoles) tales como polietilenglicol (PEG). El polímero no está limitado a ninguna estructura particular y puede ser lineal (por ejemplo, PEG alcoxi o PEG bifuncional) o no lineal tal como ramificado, ahorquillado, multibrazo (por ejemplo, PEG unidos a un núcleo de poliol) y dendrítico.

Normalmente, el PEG y otros polímeros solubles en agua (es decir, reactivos poliméricos) se activan con un grupo de activación adecuado apropiado para el acoplamiento a un sitio deseado sobre el polipéptido. Por tanto, un reactivo polimérico poseerá un grupo reactivo para la reacción con el polipéptido. Los reactivos poliméricos y procedimientos representativos para conjugar estos polímeros con un resto activo se conocen bien en la técnica y se describen adicionalmente en Zalipsky, S., y col., "Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides" en Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J. M. Harris, Plenus

Press, New York (1992) y en Zalipsky (1995) *Advanced Drug Reviews* 16: 157-182.

Normalmente, el peso molecular promedio en peso del polímero es de aproximadamente 100 Dalton a aproximadamente 150.000 Dalton. Los pesos moleculares promedio en peso ejemplares para el polímero biocompatible incluyen aproximadamente 20.000 Dalton, aproximadamente 40.000 Dalton, aproximadamente 60.000 Dalton y aproximadamente 80.000 Dalton. También se pueden usar versiones ramificadas del polímero biocompatible que tienen un peso molecular total de cualquiera de los anteriores.

En algunas realizaciones, el polímero es PEG. El PEG es un polímero soluble en agua bien conocido, que está disponible en el mercado o que se puede preparar por polimerización de apertura de anillo de etilenglicol de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica (Sandler y Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, New York, Vol. 3, páginas 138-161). El término "PEG" se usa de forma amplia para incluir cualquier molécula de polietilenglicol, sin tener en cuenta el tamaño o modificación en un extremo del PEG, y se puede representar por la fórmula: $X-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$, donde n es de 20 a 2300 y X es H o una modificación terminal, por ejemplo, un alquilo C_{1-4} . El PEG puede contener además grupos químicos que son necesarios para reacciones de unión, que se producen por la síntesis química de la molécula; o que actúan como un espaciador para la distancia óptima de partes de la molécula. Además, tal PEG puede estar constituido por una o más cadenas laterales de PEG que están unidas entre sí. Los PEG con mas de una cadena de PEG se denominan PEG multibrazo o ramificados. Los PEG ramificados se describen, por ejemplo, en la Solicitud Publicada Europea N° 473084A y la Patente de Estados Unidos N° 5.932.462.

Para efectuar la unión covalente de la molécula o las moléculas poliméricas a un polipéptido, los grupos terminales hidroxilo de la molécula polimérica se tienen que proporcionar en forma activada, es decir, con grupos funcionales reactivos. Las moléculas poliméricas activadas de forma adecuada están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Nektar Therapeutics, Inc., Huntsville, Ala., EE.UU.; PolyMASC Pharmaceuticals plc, RU; or SunBio Corporation, Anyang City, Corea del Sur. Como alternativa, se pueden activar las moléculas de polímero por procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en el documento WO 90/13540. Los ejemplos específicos de polímeros de PEG activados incluyen los siguientes PEG lineales: NHS-PEG, SPA-PEG, SSPA-PEG, SBA-PEG, SS-PEG, SSA-PEG, SC-PEG, SG-PEG, SCM-PEG, NOR-PEG, BTC-PEG, EPOX-PEG, NCO-PEG, NPC-PEG, CDI-PEG, ALD-PEG, TRES-PEG, VS-PEG, OPSS-PEG, IODO-PEG y MAL-PEG, y PEG ramificados, tales como PEG2-NHS, PEG2-MAL y los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.932.462 y la Patente de Estados Unidos N° 5.643.575.

En algunas realizaciones en las que las moléculas de PEG están conjugadas con restos de cisteína en un multímero de proteína similar a anticuerpo, los restos de cisteína son nativos de la proteína, mientras que en otras realizaciones, uno o más restos de cisteína se introducen por modificación en la proteína. Las mutaciones se pueden introducir en una secuencia codificante de proteína para generar restos de cisteína. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mutando uno o más restos aminoacídicos a cisteína. Los aminoácidos preferidos para mutar a un resto de cisteína incluyen serina, treonina, alanina y otros restos hidrófilos. Preferiblemente, el resto a mutar a cisteína es un resto expuesto en la superficie. Los algoritmos se conocen bien en la técnica para predecir accesibilidad de superficie de restos basándose en la secuencia primaria o una proteína. Alternativamente, los restos de superficie se pueden predecir comparando las secuencias de aminoácidos de polipéptidos de unión, dado que la estructura cristalina del armazón sobre cuya base se diseñan y desarrollan los polipéptidos de unión se ha resuelto (véase Himanen y col., *Nature*. (2001) 20-27; 414(6866): 933-8) y, por tanto, se identifican los restos expuestos en la superficie. En algunas realizaciones se introducen restos de cisteína en multímeros de proteína similar a anticuerpo en o cerca del extremo N y/o C o dentro de regiones de bucle. Se puede realizar la pegilación de restos de cisteína usando, por ejemplo, PEG-maleimida, PEG-vinilsulfona, PEG-yodoacetamida o PEG-ortopiridil disulfuro.

En algunas realizaciones, el multímero de proteína similar a anticuerpo pegilado comprende una molécula de PEG unida covalentemente con el grupo amino alfa del aminoácido N-terminal. Se describe la aminación reductora N-terminal específica de sitio en Pepinsky y col., (2001) JPET, 297,1059 y la Patente de Estados Unidos N° 5.824.784. El uso de un PEG-aldehído para la aminación reductora de una proteína utilizando otros grupos aminos nucleófilos disponibles se describe en la patente de Estados Unidos N° 4.002.531, en Wieder y col., (1979) *J. Biol. Chem.* 254, 12579 y en Chamow y col., (1994) *Bioconjugate Chem.* 5, 133.

En otra realización, el multímero de proteína similar a anticuerpo pegilado comprende una o más moléculas de PEG unidas covalentemente con un adaptador, que, a su vez, se une al grupo amino alfa del resto aminoacídico en el extremo N del polipéptido de unión. Tal estrategia se describe en la publicación de Estados Unidos N° 2002/0044921 y la Publicación PCT N° WO 94/01451.

En algunas realizaciones, un multímero de proteína similar a anticuerpo está pegilado en el extremo C. Una proteína puede estar pegilada en el extremo C mediante la introducción de azido-metionina C-terminal y la conjugación posterior de un compuesto metil-PEG-triarilfosfina por la reacción de Staudinger. Este procedimiento de conjugación C-terminal se describe en Cazalis y col., C-Terminal Site-Specific PEGylation of a Truncated Thrombomodulin Mutant with Retention of Full Bioactivity, *Bioconjug Chem.* 2004; 15(5): 1005-1009.

Se pueden usar técnicas de separación y purificación convencionales conocidas en la técnica para purificar multímeros de proteína similar a anticuerpo PEGilados, tales como cromatografía de exclusión por tamaño (por ejemplo, filtración en gel) y de intercambio iónico. Los productos también se pueden separar usando SDS-PAGE. Los productos que se pueden separar incluyen polipéptido de unión mono-, di-, tri-, poli- y no pegilado, así como PEG libre. El porcentaje de conjugados de mono-PEG se puede controlar combinando fracciones más amplias alrededor del pico de elución para aumentar el porcentaje de mono-PEG en la composición. Aproximadamente el noventa por ciento de conjugados de mono-PEG representa un buen equilibrio de rendimiento y actividad.

En algunas realizaciones, los multímeros de proteína similar a anticuerpo pegilados conservarán preferiblemente al menos aproximadamente el 25 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o el 100 % de la actividad biológica asociada con la proteína no modificada. En algunas realizaciones, la actividad biológica se refiere a su capacidad de unirse a EGFR e IGFIR, como se evalúa por K_D , k_{on} o k_{off} . En algunas realizaciones, el multímero de proteína similar a anticuerpo pegilado muestra un aumento en la unión a EGFR y/o IGFIR con respecto a la proteína no pegilada.

Desinmunización de polipéptidos de unión

Las secuencias de aminoácidos de agentes de unión a E y agentes de unión a E/I, en particular, multímeros de proteína similar a anticuerpo, tales como un dímero de un $^{10}Fn3$ de unión a EGFR y un $^{10}Fn3$ de unión a IGFIR, pueden estar alteradas para eliminar uno o más epítopes de células B o T. Una proteína, o un multímero de proteínas, se puede desinmunizar para convertir la misma en no inmunógena, o menos inmunógena, para una especie dada. La desinmunización se puede conseguir mediante alteraciones estructurales en la proteína. Se puede emplear cualquier técnica de desinmunización conocida por los especialistas en la técnica, véase, por ejemplo, el documento WO 00/34317.

En una realización, las secuencias de los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I pueden analizarse para determinar la presencia de motivos de unión a MHC de clase II. Por ejemplo, puede realizarse una comparación con bases de datos de motivos de unión a MHC tal como, por ejemplo, por búsqueda en la base de datos de "motivos" en la red global mundial en sitewehil.wehi.edu.au. Como alternativa, pueden identificarse péptidos de unión a MHC de clase II usando procedimientos de enhebrado computacional tales como los ideados por Altuvia y col. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)) por los que se ensayan péptidos solapantes consecutivos del polipéptido para determinar sus energías de unión a proteínas de MHC de clase II. Los algoritmos de predicción de unión computacional incluyen iTope™, Tepitope, SYFPEITHI, EpiMatrix (EpiVax) y MHCpred. Para contribuir a la identificación de péptidos de unión a MHC de clase II, pueden buscarse características de secuencia asociadas que estén relacionadas con péptidos presentados con éxito, tales como motivos de anfipaticidad y Rothbard y sitios de escisión para cathepsina B y otras enzimas de procesamiento.

Habiéndose identificado epítopes potenciales de células T (por ejemplo, humanos), estos epítopes se eliminan entonces por alteración de uno más aminoácidos, según sea necesario para eliminar el epítope de célula T. Habitualmente, esto implicará la alteración de uno o más aminoácidos dentro del propio epítope de célula T. Esto podría implicar alterar un aminoácido adyacente al epítope en términos de la estructura primaria de la proteína o uno que no sea adyacente en la estructura primaria pero sea adyacente en la estructura secundaria de la molécula. La alteración habitual que se contempla será sustitución de aminoácidos, pero es posible que en determinadas circunstancias sea apropiada la adición o delección de aminoácidos. Todas las alteraciones pueden realizarse mediante tecnología de ADN recombinante, de modo que la molécula final puede prepararse por expresión a partir de un huésped recombinante, por ejemplo, mediante procedimientos bien establecidos, pero también puede usarse el uso de química de proteínas o cualquier otro medio de alteración molecular.

Una vez identificados, los epítopes de células T se eliminan, la secuencia desinmunizada puede analizarse de nuevo para asegurarse de que no se han generado nuevos epítopes de células T, y si se han generado, el epítope o epítopes pueden delecionarse.

No todos los epítopes de células T identificados informáticamente deben eliminarse. Un especialista en la técnica apreciará la significación de la "potencia" o más bien la inmunogenicidad potencial de epítopes particulares. Los diversos procedimientos computacionales generan puntuaciones para epítopes potenciales. Un especialista en la técnica reconocerá que solamente puede ser necesario eliminar los epítopes de alta puntuación. Un especialista también reconocerá que existe un equilibrio entre eliminar epítopes potenciales y mantener la afinidad de unión de la proteína. Por lo tanto, una estrategia es introducir secuencialmente sustituciones en la proteína y después ensayar para determinar la unión a antígeno y la inmunogenicidad.

En un aspecto, la proteína desinmunizada es menos inmunogénica (o más bien, provoca una respuesta HAMA reducida) que la proteína original en un sujeto humano. Están bien dentro del conocimiento del especialista ensayos para determinar la inmunogenicidad. Pueden realizarse procedimientos reconocidos en la técnica para determinar la respuesta inmune para controlar una respuesta HAMA en un sujeto particular o durante ensayos clínicos. A los sujetos a los que se les administra proteína desinmunizada se les puede proporcionar una evaluación de inmunogenicidad al comienzo y durante toda la administración de dicha terapia. La respuesta HAMA se mide, por ejemplo, detectando anticuerpos contra la proteína desinmunizada en muestras de suero del sujeto usando un

procedimiento conocido para un especialista en la técnica, incluyendo tecnología de resonancia de plasmón superficial (BIACORE) y/o análisis de ELISA en fase sólida. Como alternativa, los ensayos *in vitro* diseñados para medir un acontecimiento de activación de células T también son indicativos de inmunogenicidad.

5 Modificaciones Adicionales

En ciertas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I, en particular, multímeros de proteína similar a anticuerpo tales como un dímero de un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR y un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR, pueden comprender además modificaciones post-traducción. La modificación de proteína post-traducción ejemplar incluye fosforilación, acetilación, metilación, ADP-ribosilación, ubiquitinación, glucosilación, carbonilación, sumoilación, biotilación o adición de una cadena lateral de polipéptido o de un grupo hidrófobo. Como resultado, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I modificados pueden contener elementos no aminoacídicos, tales como lípidos, poli- o mono-sacáridos y fosfatos. Una forma preferida de glucosilación es la sialilación, que conjuga uno o más restos de ácido siálico al polipéptido. Los restos de ácido siálico mejoran la solubilidad y la semivida sérica mientras que también reducen la posible inmunogenicidad de la proteína. Véase, por ejemplo, Raju y col. *Biochemistry*. 31 de jul de 2001; 40(30): 8868-76. Los efectos de tales elementos no aminoacídicos sobre la funcionalidad de un agente de unión a E o agente de unión a E/I se pueden ensayar para su papel de antagonización en la función de señalización de EGFR e IGFIR.

En algunas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I se modifican para potenciar la citotoxicidad mediada por células dependiente de antígeno (ADCC) y/o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). En algunas realizaciones, el agente de unión a E/I es un dímero de un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR y un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR que comprende además una región Fc. En algunas realizaciones, la región Fc es una variante que potencia ADCC o CDC. La variante de región Fc puede comprender una secuencia de región Fc humana (por ejemplo, una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación aminoacídica (por ejemplo, una sustitución) en una o más posiciones de aminoácidos, incluyendo las posiciones 256, 290, 298, 312, 326, 330, 333, 334, 360, 378 o 430, en las que la numeración de los restos en la región Fc es la del índice EU como en Kabat.

30 Realizaciones de Vectores y Polinucleótidos

También se incluyen en la presente descripción secuencias de ácido nucleico que codifican cualquiera de las proteínas descritas en este documento. Como se entenderá por los especialistas en la técnica, debido a la degeneración de tercera base, prácticamente cualquier aminoácido se puede representar por más de un codón de triplete en una secuencia de nucleótidos codificante. Además, cambios de pares de bases menores pueden dar como resultado una sustitución conservativa en la secuencia de aminoácidos codificada pero no se espera que alteren sustancialmente la actividad biológica del producto génico. Por lo tanto, una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína descrita en este documento se puede modificar ligeramente en la secuencia y todavía codificar su producto génico respectivo.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los agentes de unión a E/I descritos en este documento incluyen ácidos nucleicos que tienen las SEC ID N°: 448, 455 y 460-465 o ácidos nucleicos que tienen una secuencia idéntica en al menos un 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % a una cualquiera de las SEC ID N°: 448, 455 y 460-465. También están dentro del alcance de la invención ácidos nucleicos aislados que difieren de los ácidos nucleicos indicados en la SEC ID N°: 442-465 debido a la degeneración del código genético. En ciertas realizaciones, las secuencias de nucleótidos que codifican los agentes de unión a E/I, un monómero de E o un monómero de I no contienen una secuencia que codifica un marcador de 6XHis (SEC ID N°: 487 [???]).

Pueden sintetizarse químicamente ácidos nucleicos que codifican cualquiera de las diversas proteínas o polipéptidos descritos en este documento. Puede seleccionarse el uso de codones a fin de mejorar la expresión en una célula. Dicho uso de codones dependerá del tipo celular seleccionado. Se han desarrollado patrones de uso de codones especializados para *E. coli* y otras bacterias, así como células de mamífero, células vegetales, células de levadura y células de insecto. Véase, por ejemplo: Mayfield y col., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100 (2): 438-42; Sinclair y col. *Protein Expr Purif*. 2002 (1): 96-105; Connell ND. *Curr Opin Biotechnol*. 2001 (5): 446-9; Makrides y col. *Microbiol Rev*. 1996 60 (3): 512-38; y Sharp y col. *Yeast*. 1991 7 (7): 657-78.

Las técnicas generales para manipulación de ácidos nucleicos pertenecen al ámbito del especialista en la técnica y también se describen, por ejemplo, en Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed., 1989, o F. Ausubel y col., *Current Protocols in Molecular Biology* (Green Publishing and Wiley-Interscience: Nueva York, 1987) y actualizaciones periódicas. El ADN que codifica una proteína está unido operativamente a elementos reguladores de la transcripción o de la traducción adecuados procedentes de genes de mamífero, virus o insecto. Tales elementos reguladores incluyen un promotor de la transcripción, una secuencia operadora opcional para controlar la transcripción, una secuencia que codifica sitios de unión al ribosoma del ARNm adecuados y secuencias que controlan la terminación de la transcripción y de la traducción. La capacidad para replicarse en un huésped, habitualmente conferida por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de transformantes, se incorporan adicionalmente. En la técnica se conocen bien los

elementos reguladores adecuados.

Las proteínas descritas en este documento pueden producirse como una proteína de fusión con un polipéptido heterólogo, que preferiblemente es una secuencia señal u otro polipéptido que tiene un sitio de escisión específico en el extremo N de la proteína o polipéptido maduro. La secuencia señal heteróloga seleccionada preferiblemente es una que es reconocida y procesada (es decir, escindida por un peptidasa de señal) por la célula huésped. Para células huésped procariotas que no reconocen y procesan una secuencia señal nativa, la secuencia señal se sustituye por una secuencia señal procariota seleccionada, por ejemplo, del grupo de los líderes de fosfatasa alcalina, penicilinasa, lpp, o enterotoxina termoestable II. Para la secreción en levaduras, la secuencia señal nativa puede sustituirse, por ejemplo, por el líder de la invertasa de levaduras, un líder de factor (incluyendo líderes de factor alfa de *Saccharomyces* y *Kluyveromyces*), o el líder de la fosfatasa ácida, el líder de la glucoamilasa de *C. albicans* o la señal descrita en la Publicación PCT N° WO 90/13646. En la expresión en células de mamífero, están disponibles secuencias señal de mamíferos, así como líderes secretores virales, por ejemplo, la señal gD del herpes simple. El ADN para tales regiones precursoras puede ligarse en la fase de lectura con el ADN que codifica la proteína.

Los vectores de expresión usados en células huésped eucariotas (por ejemplo, células de levaduras, hongos, insectos, plantas, animales, seres humanos o nucleadas de otros organismos multicelulares) también contendrán secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm. Tales secuencias están comúnmente disponibles de las regiones no traducidas 5' y, ocasionalmente 3', de ADN o ADNc eucariotas o virales. Estas regiones contienen segmentos de nucleótidos transcritos como fragmentos poliadenilados en la porción no traducida del ARNm que codifica el anticuerpo multivalente. Un componente de terminación de la transcripción útil es la región de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina. Véase la publicación PCT N° WO 94/11026 y el vector de expresión descrito en el mismo.

El ADN recombinante también puede incluir cualquier tipo de secuencia marcadora de proteína que puede ser útil para purificar la proteína. Los ejemplos de marcadores de proteínas incluyen, pero sin limitación, un marcador histidina, un marcador FLAG, un marcador myc, un marcador HA o un marcador GST. Pueden encontrar vectores de clonación y expresión apropiados para usar con huéspedes celulares bacterianos, fúngicos, de levaduras y mamífero en Cloning Vectors: A Laboratory Manual, (Elsevier, Nueva York, 1985).

La construcción de expresión se introduce en la célula huésped usando un procedimiento apropiado para la célula huésped, como será evidente para un especialista en la técnica. Se conoce en la técnica diversos procedimientos para introducir ácidos nucleicos en células huésped, incluyendo, pero sin limitación, electroporación; transfección empleando cloruro de calcio, cloruro de rubidio, fosfato de calcio, DEAE-dextrano u otras sustancias; bombardeo con microproyectiles; lipofección; e infección (en la que el vector es un agente infeccioso).

Las células huésped adecuadas incluyen células procariotas, de levaduras, células de mamífero o células bacterianas. Las bacterias adecuadas incluyen organismos gram negativos o gram positivos, por ejemplo *E. coli* o *Bacillus spp.* También pueden usarse levaduras, preferiblemente de la especie *Saccharomyces*, tales como *S. cerevisiae*, para la producción de polipéptidos. También pueden emplearse diversos sistemas de cultivo de células de mamífero o insecto para expresar proteínas recombinantes. Se revisan sistemas de baculovirus para la producción de proteínas heterólogas en células de insecto por Luckow y Summers (Bio/Technology, 6: 47, 1988). En algún caso se deseará producir proteínas en células de vertebrados, tal como para glucosilación, y la propagación de células de vertebrados en cultivo (cultivo tisular) se ha convertido en un procedimiento rutinario. Los ejemplos de líneas celulares huésped de mamífero adecuadas incluyen células endoteliales, células de riñón de mono COS-7, CV-1, células L, C127, 3T3, células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón embrionario humano, líneas celulares HeLA, 293, 293T y BHK. Para muchas aplicaciones, el pequeño tamaño de los multímeros de proteína descritos en este documento hará que *E. coli* sea el procedimiento preferido para la expresión.

Producción de proteína

Las células huésped se transforman con los vectores de expresión o clonación descritos en este documento para producción de proteína y se cultivan en medios de nutrientes convencionales modificados según sea apropiado para inducir promotores, seleccionar transformantes o amplificar los genes que codifican las secuencias deseadas.

Las células huésped usadas para producir las proteínas de esta invención pueden cultivarse en diversos medios. Los medios disponibles en el mercado tales como F10 de Ham (Sigma), Medio Mínimo Esencial ((MEM), Sigma), RPMI-1640 (Sigma) y Medio de Eagle Modificado por Dulbecco ((DMEM), (Sigma)) son adecuados para cultivar las células huésped. Además, cualquiera de los medios descritos en Ham y col., Meth. Enz. 58: 44 (1979), Barnes y col., Anal. Biochem. 102: 255 (1980), Patentes de Estados Unidos N° 4.767.704; 4.657.866; 4.927.762; 4.560.655 o 5.122.469; documentos WO 90/03430; WO 87/00195; o la Patente de Estados Unidos N° Re. 30.985 pueden usarse como medios de cultivo para las células huésped. Cualquiera de estos medios puede complementarse según sea necesario con hormonas y/o otros factores de crecimiento (tales como insulina, transferrina o factor de crecimiento epidérmico), sales (tales como cloruro de sodio, calcio, magnesio y fosfato), tampones (tales como HEPES), nucleótidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos (tales como fármaco GENTAMYCIN™), oligoelementos

(definidos como compuestos inorgánicos habitualmente presentes a concentraciones finales en el intervalo micromolar) y glucosa o una fuente de energía equivalente. También puede incluirse cualquier otro complemento necesario a concentraciones apropiadas que conocerán los especialistas en la técnica. Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH y similares, son las previamente usadas con la célula huésped seleccionada para la expresión y serán evidentes para el especialista habitual.

Las proteínas descritas en este documento también pueden producirse usando sistemas de traducción celulares. Para tales fines, los ácidos nucleicos que codifican las proteínas deben modificarse para permitir la transcripción *in vitro* para producir ARNm y para permitir la traducción sin células del ARNm en el sistema sin células particular que se esté utilizando. Los sistemas de traducción sin células eucariotas ejemplares incluyen, por ejemplo, sistemas de traducción sin células de mamífero o levadura y los sistemas de traducción sin células procariotas ejemplares incluyen, por ejemplo, sistemas de traducción sin células bacterianas).

Las proteínas descritas en este documento también pueden producirse mediante síntesis química (por ejemplo, mediante los procedimientos descritos en Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª ed., 1984, The Pierce Chemical Co., Rockford, IL). También pueden producirse modificaciones en la proteína mediante síntesis química.

Las proteínas descritas en este documento pueden purificarse mediante procedimientos de aislamiento/purificación para proteínas conocidos en general en el campo de la química de proteínas. Los ejemplos no limitantes incluyen extracción, recristalización, precipitación salina (por ejemplo, con sulfato de amonio o sulfato de sodio), centrifugación, diálisis, ultrafiltración, cromatografía de adsorción, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía en fase normal, cromatografía en fase inversa, filtración en gel, cromatografía de permeación en gel, cromatografía de afinidad, electroforesis, distribución contracorriente o cualquier combinación de las mismas. Después de la purificación, las proteínas pueden cambiarse a diferentes tampones y/o concentrarse por cualquiera de diversos procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, filtración y diálisis.

Las proteínas purificadas tienen preferiblemente una pureza de al menos el 85 %, más preferiblemente una pureza de al menos el 95 % y más preferiblemente una pureza de al menos el 98 %. Independientemente del valor numérico exacto de la pureza, las proteínas son suficientemente puras para el uso como un producto farmacéutico.

Formación de Imágenes, Diagnóstico y Otras Aplicaciones

Los agentes de unión a E descritos en este documento se pueden marcar de forma detectable y usar para ponerse en contacto con células que expresan EGFR para aplicaciones de formación de imágenes o de diagnóstico. Los agentes de unión a E/I descritos en este documento se pueden marcar de forma detectable y usar para ponerse en contacto con células que expresan EGFR y/o IGFIR para aplicaciones de formación de imágenes o de diagnóstico. Cualquier procedimiento conocido en la técnica para conjugar una proteína con el resto detectable puede emplearse, incluyendo los procedimientos descritos por Hunter, y col., Nature 144: 945 (1962); David, y col., Biochemistry 13: 1014 (1974); Pain, y col., J. Immunol. Meth. 40: 219 (1981); y Nygren, J. Histochem. and Cytochem. 30: 407 (1982).

En ciertas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I descritos en este documento se unen adicionalmente a un marcador que es capaz de ser detectado (por ejemplo, el marcador puede ser un radioisótopo, compuesto fluorescente, enzima o co-factor enzimático). El marcador puede ser un agente radiactivo, tal como: metales pesados radiactivos tales como quelatos de hierro, quelatos radiactivos de gadolinio o manganeso, emisores de positrones de oxígeno, nitrógeno, hierro, carbono o galio, ^{43}K , ^{52}Fe , ^{57}Co , ^{67}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{132}I o ^{99}Tc . Un agente de unión a E y agente de unión a E/I fijado a tal resto se puede usar como un agente de formación de imágenes y se administra en una cantidad eficaz para uso de diagnóstico en un mamífero tal como un ser humano y después se detectan la localización y la acumulación del agente de formación de imágenes. La localización y acumulación del agente formador de imágenes se puede detectar por radioscintigrafía, formación de imágenes por resonancia magnética nuclear, tomografía computarizada o tomografía de emisión de positrones. Como será evidente para el especialista, la cantidad de radioisótopo a administrar depende del radioisótopo. Los especialistas habituales en la técnica pueden formular de forma sencilla la cantidad del agente de formación de imágenes a administrar basándose en la actividad específica y energía de un radionúclido dado usado como el resto activo.

Los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I también son útiles como agentes de purificación por afinidad. En este procedimiento, las proteínas se inmovilizan sobre un soporte adecuado, tal como una resina Sephadex o papel de filtro, usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Las proteínas se pueden emplear en cualquier procedimiento de ensayo conocido, tal como ensayos de unión de competencia, ensayos sándwich directo e indirecto y ensayos de inmunoprecipitación (Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, págs. 147-158 (CRC Press, Inc., 1987)).

Los agentes de unión a E son útiles en métodos para detectar EGFR en una muestra. Los agentes de unión a E/I también son útiles en procedimientos para detectar EGFR y/o IGFIR en una muestra. La muestra será con frecuencia una muestra biológica, tal como una biopsia y, particularmente, una biopsia de un tumor, un tumor que se sospecha. La muestra puede ser de un ser humano u otro mamífero. El agente de unión a E o agente de unión a E/I

se puede marcar con un resto marcador, tal como un resto radiactivo, un resto fluorescente, un resto cromogénico, un resto quimioluminiscente o un resto hapteno; y se puede inmovilizar sobre un soporte sólido. La detección se puede llevar a cabo usando cualquier técnica conocida en la técnica, tal como, por ejemplo, radiografía, ensayo inmunológico, detección por fluorescencia, espectrometría de masas o resonancia de plasmón superficial.

5

Usos terapéuticos *in vivo*

Los agentes de unión a E descritos en este documento también son útiles en procedimientos para tratar afecciones que responden a una inhibición de actividad biológica de EGFR. Los agentes de unión a E/I descritos en este documento también son útiles en procedimientos para tratar afecciones que responden a una inhibición de actividad biológica de EGFR y/o IGFIR. El EGFR e IGFIR están implicados directamente o indirectamente en las rutas de transducción de señal de diversas actividades celulares, que incluyen proliferación, adhesión y migración, así como diferenciación.

En un aspecto, la solicitud proporciona procedimientos para tratar un sujeto afectado con un trastorno hiperproliferativo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de unión a E o un agente de unión a E/I. En particular, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de tumores y/o metástasis tumorales. En realizaciones a modo de ejemplo, el agente de unión a E/I es un multímero de proteína similar a anticuerpo tal como un dímero de un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR y un ¹⁰F_n3 de unión a IGFIR.

20

En algunas realizaciones se administran composiciones farmacéuticas que comprenden agentes de unión a E o agentes de unión a E/I a un sujeto afectado con un tumor, incluyendo, pero sin limitación, un tumor cerebral, tumor del tracto urogenital, tumor del sistema linfático, tumor de estómago, tumor laríngeo, leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, cáncer pancreático, glioblastoma y carcinoma de mama; o una enfermedad cancerosa, incluyendo, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer esofágico, cáncer ginecológico, cáncer tiroideo, linfoma, leucemia crónica y leucemia aguda.

25

Se puede administrar un agente de unión a E o un agente de unión a E/I solo o en combinación con una o más terapias adicionales tales como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervención quirúrgica o una combinación de las mismas. La terapia a largo plazo igualmente es posible como una terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se ha descrito en el presente documento. Las técnicas y dosificaciones para administración variarán dependiendo del tipo de polipéptido específico y la afección específica que se está tratando, pero se pueden determinar fácilmente por el especialista.

35

Agentes Adicionales Que Se Pueden Usar Con Agentes de Unión a E/I

Un aspecto de la solicitud proporciona combinaciones de agentes de unión a E o agentes de unión a E/I y un agente terapéutico adicional, tal como un agente citotóxico. En algunas realizaciones, un agente de unión a E o agente de unión a E/I está unido a un agente citotóxico. Tales realizaciones se pueden preparar por procedimientos *in vitro* o *in vivo* cuando sea apropiado. Los procedimientos *in vitro* incluyen química de conjugación bien conocida en la técnica, tal como conjugación con restos de cisteína y lisina. Para unir un agente citotóxico a un polipéptido, se usa un grupo de unión o grupo reactivo. Los grupos de unión adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen grupos disulfuro, grupos tioéter, grupos inestables a ácidos, grupos fotolábiles, grupos inestables a peptidasa y grupos inestables a esterasa. Los agentes citotóxicos también se pueden unir a agentes de unión a E o agentes de unión a E/I mediante una molécula transportadora intermediaria tal como albúmina sérica.

45

Los agentes citotóxicos ilustrativos que se pueden unir a agentes de unión a E o agentes de unión a E/I incluyen maitansinoides, taxanos, análogos de CC-1065, toxina bacteriana, toxina vegetal, ricina, abrina, una ribonucleasa (RNasa), DNasa I, una proteasa, enterotoxina Estafilocócica A, proteína antiviral de fitolaca americana, gelonina, toxina diftérica, exotoxinas de *Pseudomonas*, endotoxina de *Pseudomonas*, Ranpimasa (Rap), Rap (N69Q), metotrexato, daunorrubicina, doxorubicina, vincristina, vinblastina, melfalano, mitomicina C, clorambucilo y calicheamicina.

55

En otros tratamientos o composiciones terapéuticas, los agentes de unión a E o agentes de unión a E/I se co-administran, o administran de forma secuencial, con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, agentes citotóxicos o citostáticos, tales como agentes terapéuticos del cáncer.

60

Los agentes terapéuticos del cáncer son los agentes que intentan destruir o limitar el crecimiento de células cancerosas mientras que tienen efectos mínimos sobre el paciente. Por tanto, tales agentes pueden aprovecharse de cualquier diferencia en las propiedades de células cancerosas (por ejemplo, metabolismo, vascularización o presentación de antígeno sobre la superficie celular) con respecto a células huésped. Los agentes terapéuticos que se pueden combinar con agentes de unión a E/I para eficacia anti-cancerosa mejorada incluyen diversos agentes usados en práctica oncológica (Referencia: Cancer, Principles & Practice of Oncology, DeVita, V. T., Hellman, S.,

65

Rosenberg, S. A., 6a edición, Lippincott-Raven, Philadelphia, 2001), tales como doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, trastuzumab, capecitabina, tamoxifeno, toremifeno, letrozol, anastrozol, fulvestrant, exemestano, goserelina, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, dexametasona, antida, bevacizumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, levamisol, irinotecano, etopósido, topotecano, gemcitabina, vinorelbina, estramustina, mitoxantrona, abarelix, zoledronato, estreptozocina, rituximab, idarubicina, busulfan, clorambucilo, fludarabina, imatinib, citarabina, ibritumomab, tositumomab, interferón alfa-2b, melfalam, bortezomib, altretamina, asparaginasa, gefitinib, erlonitib, anticuerpo anti-receptor de EGF (por ejemplo, cetuximab o panitumab), ixabepilona, epotilonas o derivados de las mismas, agentes de platino (tales como carboplatino, oxliplatino, cisplatino), taxanos (tales como paclitaxel, docetaxel) y camptotecina.

Formulaciones Terapéuticas y Modos de Administración

La presente solicitud proporciona procedimientos para tratar afecciones que responden a una inhibición de actividad biológica de EGFR y/o de IGFIR. Las técnicas y dosificaciones para administración varían dependiendo del tipo de polipéptido específico y la afección específica que se está tratando, pero se pueden determinar fácilmente por el especialista. En general, las agencias reguladoras requieren que un reactivo de proteína a usar como un terapéutico se formule a fin de tener niveles aceptablemente bajos de pirógenos. Por consiguiente, las formulaciones terapéuticas generalmente se distinguirán de otras formulaciones en el hecho de que están sustancialmente libres de pirógenos o al menos contienen no más que niveles aceptables de pirógeno como se determina por la agencia reguladora apropiada (por ejemplo, FDA).

En algunas realizaciones, los agentes de unión a E y agentes de unión a E/I son farmacéuticamente aceptables para un mamífero, en particular, un ser humano. Un polipéptido "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un polipéptido que se administra a un animal sin consecuencias médicas adversas significativas. Los ejemplos de agentes de unión a E y agentes de unión a E/I farmacéuticamente aceptables incluyen dominios de ¹⁰Fn3 que carecen del dominio de unión a integrina (RGD) y dominios de ¹⁰Fn3 que están esencialmente libres de endotoxinas o tienen niveles de endotoxinas muy bajos.

Las composiciones terapéuticas se pueden administrar con un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable en una forma farmacéutica unitaria. La administración puede ser parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea), oral o tópica, como ejemplos no limitantes. Además, se puede emplear cualquier técnica de terapia génica que use ácidos nucleicos que codifiquen agentes de unión a E o agentes de unión a E/I, tales como suministro de ADN desnudo, genes y vectores recombinantes, suministro basado en células, incluyendo manipulación *ex vivo* de células del paciente y similares.

La composición puede estar en forma de una píldora, comprimido, cápsula, líquido o comprimido de liberación sostenida para administración oral; un líquido para administración intravenosa, subcutánea o parenteral; o un gel, loción, pomada, crema o un polímero u otro vehículo de liberación sostenida para administración local.

Los procedimientos bien conocidos en la técnica para preparar formulaciones se encuentran, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20a ed., ed. A. R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, agua estéril, solución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímero de lactida biodegradable, biocompatible, copolímero de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno para controlar la liberación de los compuestos. Se pueden usar formulaciones en forma de nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas biodegradables, nanopartículas de lípidos sólidos, liposomas) para controlar la biodistribución de los compuestos. Otros sistemas de suministro parenteral potencialmente útiles incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. La concentración del compuesto en la formulación varía dependiendo de varios factores, que incluyen la dosificación del fármaco a administrar y la vía de administración.

El polipéptido se puede administrar opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable, tal como sales de adición de ácidos no tóxicas o complejos metálicos que se usan comúnmente en la industria farmacéutica. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tartárico, metanosulfónico, toluenosulfónico o trifluoroacético o similares; ácidos poliméricos tales como ácido tánico, carboximetilcelulosa o similares; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. Los complejos metálicos incluyen cinc, hierro y similares. En un ejemplo, el polipéptido se formula en presencia de acetato sódico para aumentar la estabilidad térmica.

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen el ingrediente o los ingredientes activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa y sorbitol), agentes lubricantes, emolientes y anti-adhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco).

También se pueden proporcionar formulaciones para uso oral como comprimidos masticables o como cápsulas de

gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a una dosis que produce los efectos terapéuticos para los que se administra. La dosis exacta dependerá del trastorno a tratar y se puede evaluar por el especialista en la técnica usando técnicas conocidas. En general, el agente de unión a E o agente de unión a E/I se administra con de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg pro día, preferiblemente de 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg por día, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg por día. El polipéptido se puede administrar diariamente (por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día) o menos frecuentemente (por ejemplo, una vez cada dos días, una o dos veces por semana o mensualmente). Además, como se conoce en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para la edad así como el peso corporal, estado general, sexo, alimentación, momento de la administración, interacción con fármaco y la gravedad de la enfermedad y se podrán evaluar con experimentación rutinaria por los especialistas en la técnica.

EJEMPLIFICACIÓN

La invención que se está describiendo ahora de forma general se comprenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen únicamente con propósitos de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención y no tienen por objeto limitar la invención de ningún modo.

Resumen de Secuencias

Muchas de las secuencias a las que se hace referencia en esta solicitud se resumen en la siguiente tabla. A menos que se especifique de otro modo, la extensiones N-terminales se indican con un subrayado sencillo, las colas C-terminales se indican con un subrayado doble, y las secuencias enlazadoras se indican en negrita.

SEC ID N°:	Descripción	Secuencia
1	Dominio ¹⁰ F _n 3 humano de tipo silvestre	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVRYRITY GETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYIT VYAVTGRGDSPASSKPISINYRT
2	¹⁰ F _n 3 humano variante con el motivo de unión a integrina eliminado (RGD cambiado a SGE; los cambios de la SEC ID N°: 1 están subrayados)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPAVTVRYRITY GETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYIT VYAVTGS ^{GE} SPASSKPISINYRT
3	Monómero de I1 IGF-IR con extensión N-terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITV YAVTRFRDYQPISINYRT
4	Monómero de I1 IGF-IR con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRIRI TYGETGGNSPVQEFTVPGNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDKPSQH ^{HHHHH}
5*	Monómero de EGFR E2 con extensión N terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSEGRGSYQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRT
6*	Monómero de EGFR E2 con extensión N terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSEGRGSYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYITV YAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDKPSQH ^{HHHHH}
7*	monómero de EGFR E1 con extensión N-terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYITV YAVTDMMHVEYTEHPISINYRT
8*	monómero de EGFR E1 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYITV YAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDKPSQH ^{HHHHH}
9	Cola de Ser	EIDKPSQ
10	Cola de Cys	EIDKPCQ
11	Adaptador (GS) ₁₀	GS ^{GS} GS ^{GS} GS ^{GS} GS ^{GS} GS ^{GS} GS ^{GS}
12	Adaptador basado en Fn	PSTSTST
13	Adaptador (GS) ₅	GS ^{GS} GS ^{GS} GS ^{GS}
14	Adaptador (GGGS) ₃	GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS}
15	Adaptador (GGGS) ₄	GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS}
16	Adaptador (GGGS) ₅	GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS}
17	Adaptador G ₄ SG ₄ SG ₃ SG	GGGS ^{GGGS} GGGS ^{GGGS}
18	Adaptador	GP ^{GP} GP ^{GP}
19	Adaptador	GP ^{GP} GP ^{GP} GP ^{GP}

20*	I1-GS10-E2: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSGRG SYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGL KPGVDYITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISIN YRTEIDKPSQ
21*	I1-GS10-E2: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSG RGSYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATIS GLKPGVDYITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISIN YRTEIDKPSQ
22*	I1-GS10-E2: Tándem de I/E I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser con marcador de His)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSG RGSYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATIS GLKPGVDYITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISIN YRTEIDKPSQH H H H H H
23*	E2-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través de adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSGRGSYQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK SGSG SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPT LLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPK NVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISIN YRTEIDKPSQ
24*	E2-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSGRGSYQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVD YTITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK SG SGSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAT PTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTV PKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISIN YRTEIDKPSQ
25*	E2-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser con marcador de His)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSGRGSYQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVD YTITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK SG SGSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAT PTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTV PKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISIN YRTEIDKPSQH H H H H H
26*	I1-GS10-E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAED YQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLK PGVDYITVYAVTDMMHVEYTEHPISIN YRT
27*	I1-GS10-E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGA EDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISG LPGVDYITVYAVTDMMHVEYTEHPISIN YRTEIDK PSQ
28*	I1-GS10-E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser con marcador de His)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGA EDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISG LPGVDYITVYAVTDMMHVEYTEHPISIN YRTEIDK PSQH H H H H H

29*	E1-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYTITV YAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK SGSGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSA RLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT
30*	E1-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYT ITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK SGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLIS WSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYT ATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEID KPSQ
31*	E1-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser con marcador de His)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYT ITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK SGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLIS WSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYT ATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEID KPSQH H H H H H
32	Armazón de ¹⁰ F _n 3, donde los bucles BC, DE y FG se representan por (X) _n , (X) _o , y (X) _p , respectivamente, y n es un número entero de 1-20, o es un número entero de 1-20, y p es un número entero de 1-40	VSDVPRDLEVVAATPTSLI (X) _n YYRITYGETGGNSPVQEFTV(X) _o ATISGLKPGV DYTITVYAV(X) _p ISINYRT
33*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E1	SWVAGAEDYQ
34*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E1, donde X es cualquier aminoácido y m y n se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _m VAGAEDYQX _n
35*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E1	PHDLVT
36*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E1, donde X es cualquier aminoácido y o y p se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _o HDLVX _p
37*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E1	TDMMHVEYTEHP
38*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E1, donde X es cualquier aminoácido y q y r se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _q DMMHVEYTEHX _r
39*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E2	SWDSGRGSYQ
40*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E2, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g DSGRGSYQX _h
41*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E2	PGPVHT
42*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E2, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i GPVHX _j
43**	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E2	TDHKPHADGPHTYHESP

44*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E2, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DHKPHADGPHTYHEX _l
45	Secuencia de bucle BC de agente de unión a IGF-IR I1	SWSARLKVAR
46	Secuencia de bucle BC de agente de unión a IGF-IR I1, donde X es cualquier aminoácido y a y b se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _a SARLKVAX _b
47	Secuencia de bucle DE de agente de unión a IGF-IR I1	PKNVYT
48	Secuencia de bucle DE de agente de unión a IGF-IR I1, donde X es cualquier aminoácido y c y d se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _c KNVYX _d
49	Secuencia de bucle FG de agente de unión a IGF-IR I1	TRFRDYQP
50	Secuencia de bucle FG de agente de unión a IGF-IR I1, donde X es cualquier aminoácido y e y f se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _e RFRDYQX _f
51	Adaptador	GPG
52*	monómero de EGFR E3 con extensión N-terminal (N+10), cola de Ser y marcador de his	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWLPGLRYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYT ITVYAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDKPSQHHHH HH
53*	E3-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E3 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWLPGLRYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYT ITVYAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDK SGSGSGSG SGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLIS WSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYT ATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEID KPCQHHHHHH
54*	I1-GS10-E3: Tándem de I/E que tiene I1 con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E3 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWLPGL LRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGL KPGVDYTITVYAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDK PCQHHHHHH
55*	E1-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYT ITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK SGSGSGSG SGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLIS WSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYT ATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEID KPCQHHHHHH
56*	E2-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSGRGSYQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVD YTITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK G SGSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAT PTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTV PKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISIN YRTEIDKPCQHHHHHH

57*	I1-GS10-E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVAGA EDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISG LKPGVDYTITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK PCQH HHHHH
58*	I1-GS10-E2: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his)	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSG RGSYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISIN YRTEIDKPCQH HHHHH
59*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E3	SWLPGKLR YQ
60*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E3, donde X es cualquier aminoácido y s y t se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _s LPGKLR YQX _t
61*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E3	PHDLRT
62*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E3, donde X es cualquier aminoácido y u y w se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _u HDLRX _w
63*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E3	TNMMHVEYSEYP
64*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E3, donde X es cualquier aminoácido y y y z se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _y NMMHVEYSEYX _z
65*	Secuencia central de monómero de IGF-IR I1: I1 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSP VQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRD YQPISINYRT
66*	Secuencia central de monómero de EGFR E1: E1 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITYGETGGNS PVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYTITVYAVTDMM HVEYTEHPISINYRT
67*	Secuencia central de monómero de EGFR E2: E2 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWDSGRGSYQYYRITYGETGGNS PVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYTITVYAVTDHK PHADGPHTYHESPISINYRT
68*	Secuencia central de monómero de EGFR E3: SEC ID N°: 82 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWLPGLRYQYYRITYGETGGNSP VQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYTITVYAVTNMM HVEYSEYPISINYRT
69	Ejemplo de extensión N-terminal (N+10)	MGVSDVPRDL
70	Ejemplo de extensión N-terminal	GVSDVPRDL
71	Ejemplo de extensión N-terminal (N+8)	VSDVPRDL
72	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n SDVPRDL
73	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n DVPRDL

74	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n VPRDL
75	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n PRDL
76	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n RDL
77	Ejemplo de extensión N-terminal, donde X es cualquier aminoácido y n es 0, 1 o 2, preferiblemente cuando n=1, X es Met o Gly y cuando n=2, X es Met-Gly	X _n DL
78	Cola corta	EIDK
79	Ejemplo de cola C-terminal	EIDKP
80	Ejemplo de cola C-terminal	EIDKPS
81	Ejemplo de cola C-terminal	EIDKPC
82*	Monómero de EGFR E3 con extensión N-terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWLPGLKRYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYTITV YAVTNMMHVEYSEYPISINYRT
87*	E3-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E3 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWLPGLKRYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYTITV YAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDK SGSGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSA RLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLK GLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK KPC Q
88*	I1-GS10-E3: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E3 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWLPGLK YQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLK PGVDYTITVYAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDK KPC Q
89*	E1-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYTITV YAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK SGSGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSA RLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLK PGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK KPC Q
90*	E2-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWDSGRGSYQYYRITY YGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYITI TVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK SGSG SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPT LLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDL RTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYR TEIDK KPCQ
91*	I1-GS10-E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWVAGAE DYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLK PGVDYTITVYAVTDMMHVEYTEHPISINYRTEIDK KPC Q

92*	I1-GS10-E2: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWDSGRG SYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGL KPGVDYTITVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYR TEIDKPCQ
93	Adaptador PA3	PAPAPA
94	Adaptador PA6	PAPAPAPAPAPA
95	Adaptador PA9	PAPAPAPAPAPAPAPA
96	Cola de Ser modificada	EGSGS
97	Cola de Cys modificada	EGSGC
98*	E3-(PA) _n -I1: Tándem de E/I que tiene E3 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWLPGLRYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYTITV YAVTNMMHVEYSEYPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLE VVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPV QEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDY QPISINYRTEEGSGX
99*	I1-(PA) _n -E3: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a E3 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAA TPTSLISWLPGLRYQYYRITYGETGGNSPVQEFT VPHDLRTATISGLKPGVDYTITVYAVTNMMHVEYS EYPISINYRTEEGSGX
100*	E1-(PA) _n -I1: Tándem de E/I que tiene E1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWVAGAEDYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLVTATISGLKPGVDYTITV YAVTDMMHVEYTEHPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLE VVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPV QEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDY QPISINYRTEEGSGX
101*	E2-(PA) _n -I1: Tándem de E/I que tiene E2 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWDSGRGSYQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGPVHTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDHKPHADGPHTYHESPISINYRTE(PA) _n VS DVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGE TGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYA VTRFRDYQPISINYRTEEGSGX
102*	I1-(PA) _n -E1: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a E1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAA TPTSLISWVAGAEDYQYYRITYGETGGNSPVQEF VPHDLVTATISGLKPGVDYTITVYAVTDMMHVEYT EHPISINYRTEEGSGX
103*	I1-(PA) _n -E2: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a E2 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSARLKVARYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITV YAVTRFRDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAA TPTSLISWDSGRGSYQYYRITYGETGGNSPVQEF VTPGPVHTATISGLKPGVDYTITVYAVTDHKPHADG PHTYHESPISINYRTEEGSGX
104*	E3-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E3 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	VSDVPRDLEVVAAATPTSLISWLPGLRYQYYRITY GETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLKPGVDYTITV YAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDK SGSGSGSGSG SGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAAATPTSLISWSA RLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDKPSQ

105*	I1-GS10-E3: Tándem de I/E que tiene I1 con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a E3 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITY GETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITV YAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSG SGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWLPGLR YQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPHDLRTATISGLK PGVDYITVYAVTNMMHVEYSEYPISINYRTEIDKP SQ
106*	Monómero de EGFR E4 con extensión N-terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRT
107*	Monómero de EGFR E4 con extensión N-terminal (N+10) y una Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVD YTITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDKPS QH HHHHH
108*	E4 secuencia central de monómero de EGFR: E4 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNS PVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYF NPTTHEYIYQTTPIISINYRT
109*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E4	SWHERDGSRQ
110*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E4	PGGVRT
111*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E4	TDYFNPTTHEYIYQTTPI
112	Monómero de EGFR E5 con extensión N-terminal (N+8) y sin cola	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVDYRQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRT
113	Monómero de EGFR E5 con extensión N-terminal (N+10) y una cola de Ser o Cys modificada, donde X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVDYRQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVD YTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDKP XQ
114	E5 secuencia central de monómero de EGFR: E5 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWWAPVDYRQYYRITYGETGGNS PVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYK PHADGPHTYHESPISINYRT
115	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E5	SWWAPVDYRQ
116	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E5	PRDVYT
117	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E5	TDYKPHADGPHTYHESP
118*	E4-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E4 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDK SGSG SGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKN VYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRT
119*	E4-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E4 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	VSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRIT YGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTI TVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDK SGSG SGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSL LISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKN VYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRT EIDKPXQ
120*	E4-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E4 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS ₁₀ a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys con marcador de his	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVD YTITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDK GS SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATP TSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVP KNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINY RTEIDKPCQH HHHHHH

121*	E4-(PA) _n -I1: Tándem de E/I que tiene E4 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTE (PA)_n <u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDKPCQ HHHHHH
122*	I1-GS10-E4: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E4 (que tiene extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSGSG</u> SGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRT
123*	I1-GS10-E4: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E4 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSG</u> SGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDK<u>PXQ</u>
124*	I1-GS10-E4: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E4 (con extensión N-terminal (N+8) y a cola de Cys) con marcador de his	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSG</u> SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTEIDKPCQHHHHHH
125*	I1-(PA) _n -E4: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a E4 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE (PA)_n <u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWHERDGSRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITVYAVTDYFNPTTHEYIYQTTPIISINYRTE IDK <u>PXQ</u>
126	E5-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E5 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 I1 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWWAPVDYRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRT
127	E5-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E5 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWWAPVDYRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDK <u>PXQ</u>
128	E5-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E5 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y a cola de Cys), con un marcador de His	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWWAPVDYRQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTE IDKGS <u>SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE IDKPCQ HHHHHH

129	E5-(PA) _n -I1: Tándem de E/I que tiene E5 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVD</u> RYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK (PA)_n <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK</u> <u>PXQ</u>
130	I1-GS10-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y sin cola)	<u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK</u> SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSV <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVD</u> RYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINRT
131	I1-GS10-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK</u> SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSV <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVD</u> RYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINRT TEIDK <u>PXQ</u>
132	I1-GS10-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y a cola de Cys) con un marcador de His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK</u> SGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSV <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVD</u> RYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINRT TEIDK <u>KPCQH</u>
133	I1-(PA) _n -E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) fusionado a través del adaptador (PA) _n a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Ser o Cys modificada), donde n = 3, 6 o 9, y X = Ser o Cys; puede comprender opcionalmente un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYPISINYTEIDK</u> (PA)_n <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAPVD</u> RYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINRT TEIDK <u>PXQ</u>
134*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E4, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g HERDGSRQX _h
135*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E4, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i GGVRX _j
136*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E4, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DYFNPTTHEYIYQTTX _l
137	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E5, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g WAPVDRYQX _h
138	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E5, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i RDVYX _j

139	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E5, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DYKPHADGPHTYHESX _l
140*	Monómero de EGFR E85 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRTEIDKPSQH HHHHH
141*	Núcleo de monómero de EGFR E85: monómero de E85 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRT
142*	monómero de EGFR E85, donde X ₁ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77 y X ₂ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10; puede comprender opcionalmente un marcador de his	X ₁ EVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRTX ₂
143*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E85	SWTQGSTHYQ
144*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E85	PGMVYT
145*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E85	TDYFDRSTHEYKYRTTP
146*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E85, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g TQGSTHYQX _h
147*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E85, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i GMVYX _j
148*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E85, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DYFDRSTHEYKYRTTX _l
149*	E85-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E85 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRTEIDKGS GSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDKPCQH HHHHHH
150*	Núcleo de E85-GS10-I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRTEIDKGS GSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTX ₂

151*	núcleo de E85-(PA) _n -I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYRITYGETGGN SPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTDY FDRSTHEYKYRTTPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEV VAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPV QEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDY QPISINYRTX ₂
152*	I1-GS10-E85: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E85 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSV SDVPRDLEVVAATPTSLISWTQGS THYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISG LKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYR TEIDKPCQH HHHHHH
153*	Núcleo de I1-GS10-E85, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGN SPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRF RDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSGSGS GS VSDVPRDLEVVAATPTSLISWTQGSTHYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPGMVYTATISGLKPGVDY TITVYAVTDYFDRSTHEYKYRTTPISINYRTX ₂
154*	Núcleo de I1-(PA) _n -E85, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGN SPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRF RDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAATPTSLI SWTQGSTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGMV YTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYFDRSTHEYKYRT TPISINYRTX ₂
155*	Monómero de EGFR E90 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWYWEGLPYQYY RITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVD YTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRTEIDKPS QH HHHHHH
156*	Núcleo de monómero de EGFR E90: monómero de E90 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNS PVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDW YNPDTHEYIYHTIPISINYRT
157*	Monómero de EGFR E90, donde X ₁ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77 y X ₂ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10; puede comprender opcionalmente un marcador de his	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGG NSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTD WYNPDTHEYIYHTIPISINYRTX ₂
158*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E90	SWYWEGLPYQ
159*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E90	PRDVNT
160*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E90	TDWYNPDTHEYIYHTIP
161*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E90, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g YWEGLPYQX _h

162*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E90, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X_iRDVNX_j
163*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E90, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	$X_kDWYNPDTHEYIYHTIX_l$
164*	E90-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E90 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRTE <u>IDKGS</u> GSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTE <u>IDKPCQH</u> HHHHH
165*	Núcleo de E90-GS10-I1, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRTE <u>IDKGS</u> GSGSGSGSGSGSVSDVPRD LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT <u>X_2</u>
166*	Núcleo de E90-(PA) _n -I1, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRTE <u>(PA)_nVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT <u>X_2</u>
167*	I1-GS10-E90: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E90 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTE <u>IDKGS</u> GSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD LEVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRTE <u>IDKPCQH</u> HHHHH
168*	Núcleo de I1-GS10-E90, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTE <u>IDKGS</u> GSGSGSGSGSGSGSVSDVPRD LEVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRT <u>X_2</u>
169*	Núcleo de I1-(PA) _n -E90, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTE <u>(PA)_nVSDVPRD</u> LEVVAATPTSLISWYWEGLPYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVNTATISGLKPGVDYTITVYAVTDWYNPDTHEYIYHTIPISINYRT <u>X_2</u>

170*	Monómero de EGFR E96 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTEIDKPSQH HHHHH
171*	Núcleo de monómero de EGFR E96: monómero de E96 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRT
172*	Monómero de EGFR E96, donde X_1 se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77 y X_2 se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10; puede comprender opcionalmente un marcador de his	X_1 EVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRT X_2
173*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E96	SWASNRGTQ
174*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E96	PGGVST
175*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E96	TDAFNPTTHEYNYFTTP
176*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E96, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X_g ASNRGTQ X_h
177*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E96, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X_i GGVS X_j
178*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E96, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X_k DAFNPTTHEYNYFTT X_l
179*	E96-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E96 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTEIDKGS GSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDKPCQH HHHHH
180*	Núcleo de E96-GS10-I1, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTEIDK GSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTX_2
181*	Núcleo de E96-(PA) _n -I1, donde X_1 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X_2 es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X_1 es SEC ID N°: 69 o 71 y X_2 es SEC ID N°: 9 o 10	X_1 EVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT X_2

182*	I1-GS10-E96: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E96 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTEIDKPCQHHHHHH
183*	Núcleo de I1-GS10-E96, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTX₂
184*	Núcleo de I1-(PA) _n -E96, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRFRDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAATPTSLISWASNRGTYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVSTATISGLKPGVDYITVYAVTDAFNPTTHEYNYFTTPISINYRTX ₂
185*	Monómero de EGFR E105 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGLSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDKPSQHHHHHH
186*	Núcleo de monómero de EGFR E105: monómero de E105 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGLSTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRT
187*	Monómero de EGFR E105, donde X ₁ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77 y X ₂ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10; puede comprender opcionalmente un marcador de his	X ₁ EVVAATPTSLISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGLSTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTX ₂
188*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E105	SWDAPTSRYQ
189*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E105	PGGLST
117*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E105	TDYKPHADGPHTYHESP
190*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E105, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g DAPTSRYQX _h
191*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E105, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i GGLSX _j

139*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E105, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DYKPHADGPHTYHESX _l
192*	E105-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E105 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG ~~L~~ STATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK GS GS <u>SGSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDKPCQH ~~HHHHH~~
193*	Núcleo de E105-GS10-I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLLI ~~SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG~~ LSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDK GS <u>SGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTX ₂
194*	Núcleo de E105-(PA) _n -I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLLI ~~SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG~~ LSTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTE(PA) _n <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTX ₂
195*	I1-GS10-E105: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E105 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK GS <u>SGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG ~~L~~ STATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTEIDKPCQH ~~HHHHH~~
196*	Núcleo de I1-GS10-E105, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLLI ~~SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK~~ GS <u>SGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG ~~L~~ STATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTX ₂
197*	Núcleo de I1-(PA) _n -E105, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLLI ~~SWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRTE(PA)~~ _n <u>VSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGG ~~L~~ STATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISINYRTX ₂
198*	Monómero de EGFR E112 con extensión N-terminal (N+10) y cola de Ser con marcador de His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLI</u> SWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPISINYRTEIDK PS <u>QH</u> ~~HHHHH~~

199*	Núcleo de monómero de EGFR E112: monómero de E112 sin extensión N-terminal o cola C-terminal	EVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPIISINYRT
200*	Monómero de EGFR E112, donde X ₁ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77 y X ₂ se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10; puede comprender opcionalmente un marcador de his	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPIISINYRT <u>X₂</u>
201*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E112	SWDAGAVTYQ
110*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E112	PGGVRT
202*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E112	TDYKPHADGPHTYHEYPI
203*	Secuencia de bucle BC de agente de unión a EGFR E112, donde X es cualquier aminoácido y g y h se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _g DAGAVTYQX _h
135*	Secuencia de bucle DE de agente de unión a EGFR E112, donde X es cualquier aminoácido y i y j se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _i GGVRX _j
204*	Secuencia de bucle FG de agente de unión a EGFR E112, donde X es cualquier aminoácido y k y l se seleccionan independientemente de 0 a 5 aminoácidos	X _k DYKPHADGPHTYHEYX _l
205*	E112-GS10-I1: Tándem de E/I que tiene E112 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a I1 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	<u>MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPIISINYRT</u> <u>EIDKGS</u> GSGSGSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT <u>EIDKPCQH</u> HHHHH
206*	Núcleo de E112-GS10-I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPIISINYRT <u>EIDKGS</u> GSGSGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT <u>X₂</u>
207*	Núcleo de E112-(PA) _n -I1, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	<u>X₁</u> EVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPIISINYRT <u>(PA)_nVSDVPRDLEV</u> <u>VAATPTSLISWSARLKVARYYYRITYGETGGNSPVQEFTVKNVYTATISGLKPGVDYTITVYAVTRFRDYQPISINYRT</u> <u>X₂</u>

208*	I1-GS10-E112: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta) fusionado a través del adaptador GS10 a E112 (con extensión N-terminal (N+8) y cola de Cys) con un marcador de 6X His	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAGA VTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISG LKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPISINY RTEIDKPCQH HHHHHH
209*	Núcleo de I1-GS10-E112, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGN SPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRF RDYQPISINYRTEIDK SGSGSGSGSGSGSGSGSG GSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDAGAVTYQYYR ITYGETGGNSPVQEFTVPGGVRTATISGLKPGVDY TITVYAVTDYKPHADGPHTYHEYPISINYRTX ₂
210*	Núcleo de I1-(PA) _n -E112, donde X ₁ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 69-77, X ₂ es opcional y cuando está presente se selecciona entre el grupo consistente en SEC ID N°: 9, 10, o 78-81, y n = 3, 6 o 9; en ejemplos de realizaciones, X ₁ es SEC ID N°: 69 o 71 y X ₂ es SEC ID N°: 9 o 10	X ₁ EVVAATPTSLISWSARLKVARYYRITYGETGGN SPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYITVYAVTRF RDYQPISINYRTE(PA) _n VSDVPRDLEVVAATPTSLI SWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPGGV RTATISGLKPGVDYITVYAVTDYKPHADGPHTYHE YPISINYRTX ₂
211	I1-GSGCGS8-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GSGCGS8 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) con un marcador de 6X His opcional	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIEK SGSGCGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISIN YRTEHHHHHHH
212	I1-GS10-E5-GSGC: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola de Cys modificada) con un marcador de 6X His opcional	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIEK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISIN YRTEGSGCHHHHHH
213	I1(S62C)-GS10-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10), una sustitución S62C (recuadrada), y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) con un marcador de 6X His opcional; la posición 62 se refiere al aminoácido que corresponde a la posición 62 de la SEC ID N°:1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATI[C]GLKPGVDYT ITVYAVTRFRDYQPISINYRTEIEK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISIN YRTEHHHHHHH
214	I1-GS10-E5(S62C): Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8), una sustitución S62C (recuadrada), y una cola E) con un marcador de 6X His opcional; la posición 62 se refiere al aminoácido que corresponde a la posición 62 de la SEC ID N°:1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPISINYRTEIEK SGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATI[C] GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISIN YRTEHHHHHHH

215	I1(S91C)-GS10-E5: Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10), una sustitución S91C (recuadrada), y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8) y una cola E) con un marcador de 6X His opcional; la posición 91 se refiere al aminoácido correspondiente a la posición 91 de la SEC ID N°:1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPI□INRYTEIEKSGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPISIN YRTEHHHHHH
216	I1-GS10-E5(S91C): Tándem de I/E que tiene I1 (con extensión N-terminal (N+10) y una cola corta modificada) fusionado a través del adaptador GS10 a E5 (con extensión N-terminal (N+8), una sustitución S91C (recuadrada), y una cola E) con un marcador de 6X His opcional; la posición 91 se refiere al aminoácido correspondiente a la posición 91 de la SEC ID N°:1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSARLKVARYYYRI TYGETGGNSPVQEFTVPKNVYTATISGLKPGVDYTI TVYAVTRFRDYQPI□INRYTEIEKSGSGSGSGSGSG SGSGSGSGSVSDVPRDLEVVAATPTSLISWWAP VDYRYQYYRITYGETGGNSPVQEFTVPRDVYTATIS GLKPGVDYTITVYAVTDYKPHADGPHTYHESPI□IN YRTEHHHHHH
217	Cola corta modificada	EIEK
218	Adaptador GSGCGS8	GSGCGSGSGSGSGSGSGSGSGS
*Secuencias proporcionadas con fines de referencia		

Ejemplo 1: Ensayo de In Cell Western para Explorar para Actividad de EGFR

Se desarrollaron ensayos In Cell Western para explorar diversos clones de ¹⁰F_n3 únicos para la capacidad de inhibir la actividad de EGFR para identificar los que se podrían unir con agentes de unión a IGF1R de ¹⁰F_n3 para construir agentes de unión a E/I. Los ensayos In Cell Western también se usaron para explorar y determinar la potencia relativa de agentes de unión a E/I de ¹⁰F_n3 específicos. Se desarrollaron dos ensayos de In Cell Western para medir 1) inhibición de fosforilación de EGFR estimulada por EGF o 2) inhibición de fosforilación de ERK estimulada por EGF. Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos revestidas con poli-D-lisina (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) a 24.000 células/pocillo para células de carcinoma epidermoide A431 o de carcinoma de cabeza y cuello FaDu y se dejó que se adhirieran durante una noche. Las células se lavaron una vez y después se incubaron durante 24 horas en medio sin suero. A continuación se aplicaron diluciones seriadas de clones de los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 a las células y se incubaron durante 2-3 horas antes de la estimulación con 100 ng/ml de EGF durante 10 minutos. Después de la estimulación, las células se fijaron durante 20 minutos en PBS que contenía formaldehído al 3,7 % y después se permeabilizaron en PBS que contenía triton-X-100 al 0,1 % durante 15 minutos. Las células se bloquearon durante una hora en bloqueante Odyssey (Li-Cor Biosciences, Lincoln, Nebraska) y se incubaron con anticuerpos para detectar EGFR fosforilado en tirosina 1068 (Cell Signaling, Beverly, MA) y β-actina (Sigma, St. Louis, MO) o pERK (MAP cinasa fosforilada en tirosina 202/treonina 204) y ERK total (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). Después de lavar tres veces en PBS que contenía tween-20 al 0,1 %, se añadieron anticuerpos secundarios (Invitrogen, Carlsbad, CA o Rockland, Gilbertsville, PA). Las células se lavaron tres veces en PBS que contenía tween-20 al 0,1 % y se visualizaron en un Sistema de Formación de Imágenes por Infrarrojos Li-Cor Odyssey (Li-Cor Biosciences, Lincoln, Nebraska). Cada clon se ensayó por duplicado o triplicado y los valores se normalizaron para β-actina para el ensayo de pEGFR y ERK total para el ensayo de pERK. Se calcularon valores de CI50 a partir del análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de la señal máxima menos el fondo.

Los resultados produjeron diversos clones de ¹⁰F_n3 que tenían la capacidad de inhibir la actividad de EGFR y mostraron que ciertos agentes de unión a E/I de ¹⁰F_n3 específicos poseían actividad similar al ejemplo mostrado en la Figura 9.

Ejemplo 2: Expresión de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3

Se produjeron agentes de unión a E/I uniendo covalentemente un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR a un ¹⁰F_n3 de unión a IGF1R usando un adaptador glicina-serina, generando de este modo dímeros de ¹⁰F_n3, en los que cada dominio de ¹⁰F_n3 se une a una diana diferente. El ¹⁰F_n3 de unión a IGF1R (I1) se describió propiamente como la SEC ID N°: 226 en la Publicación PCT N° WO 2008/066752. Se identificaron dos ¹⁰F_n3 de unión a EGFR novedosos (E2 y E1) explorando una biblioteca de fusión de ARN-proteína, como se describe en la Publicación PCT N° WO 2008/066752, para agentes de unión a EGFR-Fc (R&D Systems, Minneapolis, MN). Los siguientes ejemplos describen resultados usando diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 marcados con His diferentes (no pegilados): E2-GS10-I1 (SEC ID N°: 25), E1-GS10-I1 (SEC ID N°: 31), I1-GS10-E1 (SEC ID N°: 28) e I1-GS10-E2 (SEC ID N°: 22).

Los siguientes ejemplos también describen resultados con los siguientes agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$, marcados con His, pegilados: E1-GS10-I1 (SEC ID N°: 55), E2-GS10-I1 (SEC ID N°: 56), E3-GS10-I1 (SEC ID N°: 53), I1-GS10-E1 (SEC ID N°: 57), I1-GS10-E2 (SEC ID N°: 58), I1-GS10-E3 (SEC ID N°: 54), E4-GS10-I1 (SEC ID N°: 120), I1-GS10-E4 (SEC ID N°: 124), E5-GS10-I1 (SEC ID N°: 128), I1-GS10-E5 (SEC ID N°: 132), E85-GS10-I1 (SEC ID N°: 149), I1-GS10-E85 (SEC ID N°: 152), E90-GS10-I1 (SEC ID N°: 164), E96-GS10-I1 (SEC ID N°: 179), E105-GS10-I1 (SEC ID N°: 192), I1-GS10-E105 (SEC ID N°: 195), E112-GS10-I1 (SEC ID N°: 205), I1-GS10-E112 (SEC ID N°: 208), I1-GSGCGS8-E5 (SEC ID N°: 211), I1-GS10-E5-GSGC (SEC ID N°: 212), I1(S62C)-GS10-E5 (SEC ID N°: 213), I1-GS10-E5(S62C) (SEC ID N°: 214), I1(S91C)-GS10-E5 (SEC ID N°: 215), and I1-GS10-E5(S91C) (SEC ID N°: 216).

Los ejemplos también describen resultados usando un agente de unión a IGFIR basado en $^{10}\text{Fn3}$ marcado con His, I1 (SEC ID N°: 4) y diez agentes de unión a EGFR basados en $^{10}\text{Fn3}$ marcados con His, E2 (SEC ID N°: 6), E1 (SEC ID N°: 8), E3 (SEC ID N°: 52), E4 (SEC ID N°: 107), E5 (SEC ID N°: 113, donde X = Ser y con un marcador de His en el extremo C-terminal), E5 pegilado (SEC ID N°: 113, donde X = Cys y con un marcador de His en el extremo C-terminal), E85 (SEC ID N°: 140), E90 (SEC ID N°: 155), E96 (SEC ID N°: 170), E105 (SEC ID N°: 185) y E112 (SEC ID N°: 198). El ejemplo 32 también describe diversos monómeros de E que tienen las secuencias expuestas en la Figura 45 y que incluye un marcador de His en el extremo C-terminal.

Los diversos agentes de unión basados en $^{10}\text{Fn3}$ se purificaron usando un procedimiento de producción de proteína de alto rendimiento (HTPP). Los agentes de unión seleccionados se clonaron en el vector pET9d para generar fusiones de marcador His₆. Se transformó el ADN en *E. coli* HMS174(DE3) y las células se inocularon en 5 ml de medio LB que contenía 50 µg/ml de kanamicina en un formato de 24 pocillos y se cultivaron a 37 °C durante una noche. Se prepararon cultivos frescos de 5 ml de medio LB (50 µg/ml de kanamicina) para expresión inducible aspirando 200 µl del cultivo de la noche y distribuyendo los mismos en el pocillo apropiado. Los cultivos se desarrollaron a 37 °C hasta A₆₀₀ 0,6-0,9. Después de la inducción con isopropil-β-tiogalactósido (IPTG) 1 mM, el cultivo se desarrolló durante otras 6 horas a 30 °C y se recogió por centrifugación durante 10 minutos a 3220 x g a 4 °C. Los sedimentos celulares se congelaron a 80 °C.

Los sedimentos celulares (en el formato de 24 pocillos) se lisaron por resuspensión en 450 µl de tampón de Lisis (NaH₂PO₄ 50 mM, NaCl 0,5 M, Combinado de Inhibidor de Proteasa Complete™ 1x sin EDTA (Roche), PMSF 1 mM, CHAPS 10 mM, imidazol 40 mM, 1 mg/ml de lisozima, 30 µg/ml de ADNasa, 2 µg/ml de aprotinina, pH 8,0) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Los lisados se aclararon y re-dispusieron en un formato de 96 pocillos por transferencia a un Unifilter Whatman GF/D de 96 pocillos equipado con una placa de captura de 650 µl de 96 pocillos y se centrifugaron durante 5 minutos a x 200 g. Los lisados aclarados se transfirieron a un Placa de Quelación con Ni de 96 pocillos que se había equilibrado con tampón de equilibrado (NaH₂PO₄ 50 mM, NaCl 0,5 M, CHAPS 10 mM, imidazol 40 mM, pH 8,0) y se incubaron durante 5 minutos. El material no unido se eliminó por vacío. La resina se lavó 2 x 0,3 ml/pocillo con tampón de Lavado N° 1 (NaH₂PO₄ 50 mM, NaCl 0,5 M, CHAPS 5 mM, imidazol 40 mM, pH 8,0) eliminándose cada lavado con vacío. A continuación, la resina se lavó con 3 x 0,3 ml/pocillo con PBS eliminándose cada etapa de lavado con vacío. Antes de la elución, cada pocillo se lavó con 50 µl de tampón de Elución (PBS + EDTA 20 mM), se incubó durante 5 minutos y el lavado se desechó con vacío. La proteína se eluyó aplicando 100 µl adicionales de tampón de Elución a cada pocillo. Después de una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la placa o las placas se centrifugaron durante 5 minutos a 200 x g y la proteína eluida se recogió en placas de captura de 96 pocillos que contenían 5 µl de MgCl₂ 0,5 M fijado al fondo de las placas de Ni. La proteína eluida se cuantificó usando un ensayo de Proteína BCA con la SEC ID N°: 2 como el patrón de proteína.

La HTPP produjo agentes de unión basados en $^{10}\text{Fn3}$ activos que se expresaron en una forma soluble y se purificaron de la fracción soluble del citosol bacteriano. La figura 1 ilustra un análisis de SDS-PAGE ejemplar de uno de los agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$. El análisis de SEC en una Superdex 200 5/150 GL en una fase móvil de NaPO₄ 100 mM, NaSO₄ 100 mM, NaCl 150 mM, pH 6,8 (GE Healthcare) demostró proteínas predominantemente monoméricas (véase el Ejemplo 4).

Además, se realizó la expresión y purificación a media escala de agentes de unión basados en $^{10}\text{Fn3}$ seleccionados. Los agentes de unión seleccionados, fusionados con un marcador His₆, se clonaron en un vector pET9d o pET29 y se expresaron en células de *E. coli* HMS174(DE3) o BL212(DE3) (EMD Biosciences, San Diego, CA). Se usaron 20 ml de un cultivo de inóculo (generado a partir de una única colonia sembrada) para inocular 1 litro de medio LB que contenía 50 µg/ml de kanamicina. El cultivo se desarrolló a 37 °C hasta A₆₀₀ 0,6-1,0. Después de la inducción con isopropil-β-tiogalactósido (IPTG) 1 mM, el cultivo se desarrolló durante otras 6 horas a 30 °C. Como alternativa, la expresión se realizó a 18 °C después de cultivo inicial a 37 °C usando medio de autoinducción (medio "ONE", EMD Biosciences, San Diego, CA). Los sedimentos celulares se recogieron por centrifugación durante 30 minutos a ≥10.000 x g a 4 °C y se congelaron a 80 °C. El sedimento celular se resuspendió en 25 ml de tampón de lisis (NaH₂PO₄ 20 mM, NaCl 0,5 M, Combinado de Inhibidor de Proteasa Complete™ 1x sin EDTA (Roche), pH 7,4) usando un homogeneizador Ultra-turrax en hielo. La lisis celular se consiguió por homogeneización a alta presión (≥124,07 MPa (≥18.000 psi)) usando un Microfluidizador Modelo M-110S (Microfluidics). La fracción soluble se separó por centrifugación durante 30 minutos a 23.300 x g a 4 °C. El sobrenadante se aclaró por un filtro de 0,45 µm.

El lisado aclarado se cargó en una columna HisTrap (GE) pre-equilibrada con NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,5 M, pH 7,4. Después, la columna se lavó con 25 volúmenes de columna de NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,5 M, pH 7,4, seguido de 20 volúmenes de columna de NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 25 mM, pH 7,4 y después 35 volúmenes de columna de NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 40 mM, pH 7,4. La proteína se eluyó con 15 volúmenes de columna de NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 500 mM, pH 7,4, las fracciones se combinaron basándose en absorbancia a A_{280} y se dializaron frente a PBS 1x, Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 8,5 o NaOAc 50 mM, NaCl 150 mM, pH 4,5. Cualquier precipitado se eliminó filtrando con 0,22 μm .

La expresión y purificación a media escala produjo proteínas altamente puras y activas que se expresaron en una forma soluble y se purificaron de la fracción soluble del citosol bacteriano. El análisis de SEC en una Superdex 200 10/30GL en una fase móvil de NaPO_4 100 mM, NaSO_4 100 mM, NaCl 150 mM, pH 6,8 (GE Healthcare) demostró proteínas predominantemente monoméricas (véase el Ejemplo 4).

Ejemplo 3: Pegilación de Agentes de Unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$

Las proteínas de armazón basadas en fibronectina multivalentes, tales como agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$, se pueden pegar con diversos tamaños y tipos de PEG. Para permitir la pegilación, la proteína se modifica normalmente cerca del extremo C por una única mutación puntual de un aminoácido, normalmente una serina, a una cisteína. La PEGilación de la proteína en el único resto de cisteína se consigue mediante conjugación con diversas formas de PEG derivatizadas con maleimida combinando el reactivo de PEG derivatizado con la solución de proteína e incubando. El progreso y la confirmación de la reacción de conjugación de PEGilación se pueden confirmar por SDS-PAGE y/o procedimientos de SE-HPLC que separan la proteína no PEGilada de la proteína PEGilada.

Por ejemplo, la construcción E2-GS10-I1 (SEC ID N°: 25) se pegiló sustituyendo una serina que estaba en la posición 221 con una cisteína. La construcción resultante, SEC ID N°: 56, después se conjugó con un PEG ramificado de 40 kDa derivatizado con maleimida (NOF America Corporation, White Plains, NY). El reactivo de PEG derivatizado se mezcló con la construcción de proteína en solución y se incubó a pH 7,40 a temperatura ambiente hasta que la reacción hubiera terminado, normalmente 30 minutos o durante una noche a 4 °C. El pH se disminuyó a pH 4,5 o pH 5,0 por diálisis o desalación rápida usando cromatografía en columna de exclusión por tamaño en tampón NaOAc 50, NaCl 150 mM. La mezcla de productos y el exceso de reactivos de la reacción PEGilación después se cargaron en una columna de cromatografía de intercambio catiónico al pH disminuido y se eluyó con un gradiente de NaCl de 150 mM a 1 M. También se realizaron estudios para confirmar la pegilación como se ha descrito en el anterior párrafo. Las conjugaciones se pueden realizar con las versiones marcadas con His o sin marcador His de la proteína.

En las ocasiones en las que se tiene que agotar la contaminación de endotoxina de *E. coli* en la muestra, se emplearon dos procedimientos usados por separado o en combinación entre sí. El primero era lavar la columna de intercambio catiónico con normalmente 5 volúmenes de columna de tampón NaOAc complementado con Triton X-100 al 0,5 %, seguido de 20 volúmenes de columna (o más) del mismo tampón sin Triton X-100. Adicionalmente o en lugar de este procedimiento, la proteína se pasó muy lentamente a través de un filtro Sartorius Sartobind® Q (Sartorius Stedim Biotech Bohemia, Nueva York).

Dos de los agentes de unión a E/I basados en $^{10}\text{Fn3}$, E2-GS10-I1-cys (con his) (SEC ID N°: 56) y E3-GS10-I1-Cys (con his) (SEC ID N°: 53), se pegilaron usando un procedimiento alternativo. Cinco ml de un cultivo de inóculo de células de *E. coli* BL21(DE3) que contenían un plásmido pET29 dirigido por T7 polimerasa que codifica E2-GS10-I1-cys (con his) o E3-GS10-I1-Cys (con his), se generaron a partir de una única colonia sembrada y se usaron para inocular 1 litro de medio de auto-inducción (medio "ONE", EMD Biosciences, San Diego, CA) que contenía 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de kanamicina. La expresión se realizó a 18 °C después de cultivo inicial a 37 °C y se recogió por centrifugación durante 10 minutos a $\sim 10.000 \times g$ a 4 °C. Los sedimentos celulares se congelaron a 80 °C. El sedimento celular se resuspendió en 10 ml de tampón de lisis (NaH_2PO_4 20 mM, NaCl 0,2 mM, Imidazol 5 mM, pH 7,4) y se lisó mecánicamente usando un homogeneizador Avestin. La fracción soluble se separó por centrifugación durante 15 minutos a $23.300 \times g$ a 4 °C. El sobrenadante se decantó y el sedimento se solubilizó en tampón de Lisis (anteriormente) complementado con clorhidrato de guanidina (GdnHCl) de 4 M a 6 M. Después, la proteína solubilizada se purificó en una columna NiNTA dimensionada de forma adecuada (Qiagen, Inc.) pre-equilibrada con el Tampón de Lisis complementado con GdnHCl. Después, la columna se lavó con 5 a 10 volúmenes de columna del mismo tampón, seguido de elución con el mismo tampón complementado con Imidazol 300 mM. Las fracciones eluidas de la columna que contenía la proteína de interés se diluyeron a 2-3 mg/ml de proteína y después se combinaron con un exceso molar de 1,2-1,5 de NEM-PEG sólido (ramificado de 40 kDa u otro). Se dejó que la mezcla reaccionara a temperatura ambiente durante 30 minutos o hasta que la reacción hubiese finalizado. Después, todo el volumen de reacción se puso en una bolsa de diálisis (límite de Peso Molecular 5.000 Da) y la mezcla se sometió a un procedimiento de replegamiento por diálisis. Por ejemplo, este procedimiento puede consistir en dos intercambios de diálisis de 10-16 horas 500:1 (tampón: dializado) frente a NaOAc 50 mM, NaCl 150 mM, pH 4,5. El dializado de este procedimiento contiene materiales PEGilados plegados apropiadamente más exceso de reactivos. La mezcla de productos y el exceso de reactivos de la reacción de PEGilación se aclararon por centrifugación o filtración antes de cargar los mismos en una columna de cromatografía de intercambio catiónico (SP Sepharose o Resource S, GE Healthcare). La columna se desarrolló con un gradiente de NaCl de 150 mM a 1 M en

el tampón de fondo NaOAc. Se realizaron estudios para confirmar la pegilación como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 4: Caracterización biofísica de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3

Se realizó cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) convencional en las proteínas purificadas de la HTPP y los procedimientos a media escala (de 0,1 a 1 µg de proteína para HTPP y 10-50 µg para media escala). La SEC del material obtenido de HTPP se realizó usando una columna Superdex 200 5/150 (GE Healthcare) o en una columna Superdex 200 10/30 (GE Healthcare) para material de media escala en un sistema de HPLC Agilent 1100 o 1200 con detección de UV a A₂₁₄nm y A₂₈₀nm y con detección de fluorescencia (excitación = 280nm, emisión = 350nm). Se empleó un tampón de sulfato sódico 100 mM, fosfato sódico 100 mM, cloruro sódico 150 mM, pH 6,8 a un caudal apropiado de la columna de SEC. Se usaron patrones de filtración en gel (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) para el calibrado de peso molecular.

Los resultados de la SEC sobre los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 purificados por HTPP mostraron proteínas predominantemente monoméricas y elución en el intervalo aproximado de 25 kDa frente a patrones de Filtración en Gel globulares (BioRad).

Los resultados de la SEC sobre los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 purificados de media escala mostraron proteínas predominantemente monoméricas y elución en el intervalo aproximado de 25 kDa frente a patrones de Filtración en Gel globulares (BioRad). La Figura 2 ilustra perfiles de SEC ejemplares para agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 (I1-GS10-E2 en la Figura 2A y E2-GS10-I1 en la Figura 2B).

Los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 de media escala seleccionados se analizaron adicionalmente por EM-CL (sistema de HPLC de cromatografía líquida de Water 2695 acoplado con un espectrómetro de masas Waters Q-TOF API, Waters Corporation, Milford, MA). Las muestras se diluyeron hasta aproximadamente 0,5 mg/ml con agua de calidad HPLC. Aproximadamente 5 µl de la muestra diluida se inyectaron en una columna Jupiter C18 (número de Catálogo 00G-4053-80, Phenomenex). Tampón A: TFA al 0,02 % + ácido fórmico al 0,08 % en agua de calidad HPLC. Tampón B: TFA al 0,02 % + ácido fórmico al 0,08 % en acetonitrilo de calidad HPLC. La muestra se eluyó con un gradiente (Tabla 1) a un caudal de 0,2 ml/minutos.

Tabla 1

Tiempo	%A	%B
0	95	5
5,00	75	25
25,00	55	45
30,00	5	95
32,00	95	5
45,00	95	5

La elución de HPLC se dividió a una proporción de aproximadamente 1:1 y la mitad se envió al detector de UV y la otra mitad, al espectrómetro de masas. El espectrómetro de masas tenía los siguientes ajustes de instrumento: tensión capilar 3,5 KV, tensión de cono 40, temperatura de fuente 80 °C, temperatura de desolvatación 250 °C, flujo de gas de desolvatación 450 y tensión de fotodetector multicanal 2200. Los espectros sin procesar se deconvolvieron con MaxEn1 (Waters Corporation).

El peso molecular de I1-GS10-E2 (SEC ID N°: 22) medido por EM-CL es 24.445 Dalton, que está en el intervalo de 1 Dalton del peso molecular calculado a partir de la composición de aminoácidos. Esto indica que la proteína tiene la composición de aminoácidos correcta y se procesa la metionina N-terminal. No hay ninguna otra modificación post-traducción en la proteína.

Se realizó análisis de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC) del I1-GS10-E2 de media escala para determinar la T_m. Se exploró una solución de 1 mg/ml en un calorímetro N-DSC II (Calorimetry Sciences Corp) incrementando la temperatura de 5 °C a 95 °C a una velocidad de 1 grado por minuto a una presión de 303,98 kPa (3 atm). El dato se analizó frente a un procesamiento de control del tampón apropiado usando el mejor ajuste usando un Software Origin (OriginLab Corp). Los resultados de este ensayo demuestran que el agente de unión a E/I tiene una T_m de 50,69 °C (véase la Figura 3). Usando los mismos procedimientos, se determinó que la T_m de E2-GS10-I1 (con Peg) es 50,72 °C y se determinó que la T_m de E2-GS10-I1 (sin Peg) es 56,82 °C (véase la Figura 3B).

Ejemplo 5: Determinación de la afinidad de unión

Se realizó análisis de resonancia de plasmón superficial (BIAcore) en agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 en fase solución para determinar las velocidades de disociación y/o afinidades de unión usando EGFR-Fc e IGF1R-Fc capturados. El dominio extracelular de IGF1R humano (aa 1-932) se clonó en un vector de expresión de mamífero que contenía las regiones bisagra y constante de IgG1 humana. La transfección transitoria del plásmido produjo una proteína de fusión, IGF1R-Fc, que se purificó posteriormente por cromatografía de Proteína A. El EGFR-Fc humano

recombinante (aa 1-645 del dominio extracelular de EGFR humano fusionado con Fc humano) se adquirió en R&D systems (Minneapolis, MN). Se capturó IGF1R-Fc en Proteína A inmovilizada mientras que EGFR-Fc se capturó con anticuerpo anti- ser humano inmovilizado.

- 5 En un experimento típico se inmovilizó IgG anti- ser humano en celdas de flujo 1 y 2 de un chip CM5 siguiendo las recomendaciones del fabricante (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Se inyectó EGFR-Fc (50 nM) a 5 µl durante 2 minutos en la celda de flujo 2 (Fc2). Se usaron dos inyecciones de 30 segundos de MgCl₂ 3 M para la regeneración del EGFR-Fc unido de la superficie de IgG anti-ser humano. La Proteína A se diluyó hasta 80 µg/ml en acetato pH 4,5 y se inmovilizó a ~3000 UR en las celdas de flujo 3 y 4 de la superficie del chip CM5. Aproximadamente 1300 UR de IGF1R-Fc se capturaron en la Fc 4. Se usaron dos inyecciones de 30 segundos de glicina 50 mM pH 1,5 para regenerar la superficie entre muestras.

- 15 Una serie de concentración de 100 nM a 1 nM de proteína purificada por HTPP (tres puntos de datos recogidos) o de 300 nM a 0,05 nM de proteína purificada a media escala (once puntos de datos recogidos) se evaluó para la unión a EGFR-Fc o IGF1R-Fc. Los sensogramas se obtuvieron a cada concentración y se evaluaron usando el Software de Evaluación Biacore T100, Versión 1.1.1 (GE healthcare/Biacore) para determinar las constantes de velocidad k_a (k_{on}) y k_d (k_{off}). Para la evaluación de HTPP, la velocidad de disociación se ajustó a partir de las curvas de 3 puntos. La K_D de afinidad se calculó a partir de la proporción de las constantes de velocidad k_{off}/k_{on} .

- 20 Los agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰F_n3 se evaluaron para especificidad en un formato similar usando IgG anti-ser humano para capturar HER2-Fc. Los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 no mostraron ninguna unión apreciable a HER2-Fc capturado en condiciones en las que se observó una unión robusta para EGFR-Fc.

- 25 Como se muestra en la Tabla 2, ambos dominios de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 son funcionales, conservando sus propiedades de unión a las respectivas dianas. Las velocidades de disociación mostradas en la Tabla 2 son para material de media escala y son similares a los resultados cualitativos obtenidos con el material de HTPP.

Tabla 2: Resumen de las constantes de unión para agentes de unión basados en ¹⁰F_n3

Diana	Proteína	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
EGFR-Fc	E1	1,9E+05 1,43E+05	1,18E-03 1,89E-03	9,92 13,2
	E1-GS10-I1	6,29E+04 3,82E+04	4,74E-04 3,89E-04	7,53 10,17
	I1-GS10-E1	1,26E+05 4,13E+04	6,03E-04 4,25E-04	4,8 10,28
	E2	3,73E+05 3,27E+05	2,72E-04 3,2E-04	0,73 0,98
	E2-GS10-I1	3,93E+05 3,75E+05	1,75E-04 1,67E-04	0,45 0,45
	I1-GS10-E2	6,47E+05 3,90E+05	1,42E-04 1,14E-04	0,22 0,29
	E3	2,83E+05	3,98E-04	3,4 1,4
	E3-GS10-I1	3,49E+05	2,29E-04	0,66
	I1-GS10-E3	1,17E+05	2,91E-04	2,48
IGF1R-Fc	I1	3,84E+06	4,34E-04	0,11
	E1-GS10-I1	5,13E+05	3,38E-04	0,66
	I1-GS10-E1	1,47E+06	3,98E-04	0,27
	E2-GS10-I1	1,24E+06	3,95E-04	0,32
	I1-GS10-E2	3,82E+06	4,79E-04	0,13
	E3-GS10-I1	1,8E+06	2,09E-04	0,12
	I1-GS10-E3	1,37E+06	4,54E 05	0,03

30

Ejemplo 6: Inhibición de actividad de IGFR en células H292

- Se determinó la capacidad de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 de inhibir la fosforilación de IGF1R en la tirosina 1131 usando un ensayo *in vitro* de células H292. En resumen, 65 X 10³ células H292 se sembraron en microplacas de 96 pocillos (placa de 96 pocillos revestida con Poli-D-Lisina Biocoat, N° de cat 356640, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) en medio de cultivo RPMI-1640 que contenía Hepes 10 mM pH 7,4 y suero fetal bovino al 10 %. Se dejó que las células se adhirieran durante 24 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Al siguiente día, las

35

células se lavaron una vez con 200 microlitros por pocillo de RPMI-1640 sin suero y se incubaron durante una noche en 100 μ l por pocillo de RPMI-1640 sin suero. Se añadieron diluciones seriadas del material de HTPP y las células se incubaron durante 3 horas adicionales. Las células se estimularon con 10 ng/ml de IGF-1 (Nº de cat 500-P11, PeproTech, Rocky Hill, NJ) durante 10 minutos a 37 °C. El medio se vertió de la placa y se añadieron 100 μ l de tampón de lisis celular (Cell Signaling Nº cat 9803, Beverly, MA) a cada pocillo. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos para permitir la lisis y el lisado se transfirió a un ELISA de fosfo-IGFR (Nº cat 7302, Cell Signaling, Beverly, MA). Se siguió el procedimiento del fabricante para realizar el ELISA.

Como se demuestra en la Figura 4, el E1-GS10-I1 marcado con His inhibió la fosforilación estimulada por IGF1 del IGF1R (CI_{50} = 0,004 μ M) con una potencia comparable al agente de unión de IGF1R aislado, I1 (CI_{50} = 0,018 μ M). El agente de unión de EGFR, E1, solo tenía muy poco efecto sobre la fosforilación de IGF1R (CI_{50} > 3,5 μ M). Como se muestra en la Figura 9, los agentes de unión a E/I adicionales demostraron capacidad de inhibir la fosforilación estimulada por IGF1R con una CI_{50} en el intervalo de 0,1 nM a 19 nM, incluyendo varios agentes de unión a E/I pegilados que se ensayaron. En particular, para los agentes de unión a E/I pegilados E1-GS10-I1 e I1-GS10-E1 la inhibición de pIGFR se mostró a 0,9 nM y 4 nM, respectivamente. Para los agentes de unión a E/I pegilados E2-GS10-I1 e I1-GS10-E2, la inhibición de pIGFR se mostró a 0,3 nM y 0,8 nM, respectivamente.

Ejemplo 7: Inhibición de la actividad de EGFR en células H292

Se determinó la capacidad de agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ de inhibir la fosforilación del EGFR en la tirosina 1068 usando un ensayo *in vitro* de células H292. El ensayo se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 6, excepto porque las células se estimularon con 100 ng/ml de EGF (Nº de cat 236-EG-200, R & D Systems, Minneapolis, MN) y se realizó un ELISA de fosfo-EGFR (Nº cat 7240, Cell Signaling, Beverly, MA). Se siguió el procedimiento del fabricante para realizar el ELISA.

Como se ha demostrado en la Figura 5, el E1-GS10-I1 marcado con His inhibió la fosforilación estimulada por EGF del EGFR (CI_{50} = 0,020 μ M) con una potencia comparable al agente de unión de EGFR aislado, E1 (CI_{50} = 0,007 μ M). El agente de unión de IGF1R, I1, solo tenía muy poco efecto sobre la fosforilación de EGFR (CI_{50} > 6,21 μ M). Como se muestra en la Figura 9, los agentes de unión a E/I adicionales demostraron capacidad de inhibir la fosforilación estimulada con EGF con una CI_{50} en el intervalo de 7 nM a 127 nM, incluyendo varios agentes de unión a E/I pegilados que se ensayaron. En particular, para E2-GS10-I1 e I1-GS10-E2, pegilados, la inhibición de pEGFR se mostró a 32 nM y 47 nM, respectivamente. Se muestran datos similares en la Figura 11 para los agentes de unión a E/I pegilados E2-GS10-I1 e I1-GS10-E2.

Ejemplo 8: Inhibición de pAKT inducida por EGF+IGF1 en células H292

Se determinó la capacidad de agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ de inhibir la fosforilación de AKT en la serina 473 usando un ensayo *in vitro* de células H292. El ensayo se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 6, excepto porque las células se estimularon simultáneamente tanto con EGF como con IGF1 como se ha descrito anteriormente y los lisados se analizaron con un ELISA fosfo-AKT (Nº cat 7160, Cell Signaling, Beverly, MA). Se siguió el procedimiento del fabricante para realizar el ELISA.

La transducción de señal en EGFR e IGF1R se introduce en la ruta de señalización de PI3K-AKT y estimula la fosforilación de AKT. Como se demuestra en la Figura 6, E1-GS10-I1 inhibió la fosforilación estimulada por EGF e IGF1 de AKT en células H292. El agente de unión a E/I basado en $^{10}Fn3$ era ligeramente más potente en su capacidad de bloquear la activación de AKT (CI_{50} = 0,004 μ M) que el propio agente de unión de IGF1R, I1, (CI_{50} = 0,031 μ M). El agente de unión de EGFR, E1, mostró una actividad solamente modesta en su capacidad de bloquear la activación de AKT por ambos ligandos (CI_{50} = 1,28 μ M). Como se muestra en la Figura 9, los agentes de unión a E/I adicionales demostraron capacidad de inhibir la fosforilación de AKT estimulada por EGF e IGF1 con una CI_{50} en el intervalo de 0,1 nM a 26 nM, incluyendo varios agentes de unión a E/I pegilados que se ensayaron.

Ejemplo 9: Inhibición de proliferación celular en células RH41 y H292

Los agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ se evaluaron para actividad antiproliferativa en la línea celular de carcinoma pulmonar no microcítico H292, que depende de la señalización de EGFR para el crecimiento, o la línea celular de sarcoma de Ewing RH41, que depende de la señalización de IGF1R para el crecimiento. La actividad antiproliferativa de los agentes de unión se evaluó en cultivos monocapa tiñendo el ADN celular con la tinción fluorescente CyQuantNF (Nº de cat C35006, Invitrogen, Carlsbad, CA). En resumen, 2 X 10³ células H292 o 5 X 10³ de RH41 se sembraron en microplacas de 96 pocillos (View Plates 96F cat#6005225, Perkin-Elmer, Waltham, MA) en medio de cultivo RPMI-1640 que contenía Hepes 10 mM pH 7,4 y suero fetal bovino al 10 % y se dejó que se adhirieran durante 24 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las células se mantuvieron como monocapas que crecían exponencialmente y permanecieron en la fase de crecimiento logarítmico durante el periodo del ensayo sin alcanzar confluencia durante el curso del ensayo. Veinticuatro horas después del sembrado se añadieron diluciones seriadas de material de media escala y las células se incubaron durante 72 horas adicionales. Después de esta incubación, las células se trataron con reactivo CyQuantNF y se dejó que el colorante se incorporara en ADN celular durante 1

hora a 37 °C. El ADN total se cuantificó leyendo la fluorescencia a una excitación de 485 nm y emisión de 530 nm en un instrumento CytoFluor 4000 (Applied Biosystems, Framingham, MA). El tiempo total que las células se expusieron al fármaco fue 72 horas. Se incluyeron compuestos de patrón en cada experimento para verificar el rendimiento y la reproducibilidad del ensayo. Se usó análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición por el compuesto de ensayo para determinar los valores de CI_{50} .

Como se demuestra en la Figura 7, en células RH41, E1-GS10-I1 marcado con His inhibió la proliferación con una potencia comparable ($CI_{50} = 0,009 \mu M$) al agente de unión de IGFR, I1 ($CI_{50} = 0,028 \mu M$). El agente de unión de EGFR, E1, por sí mismo tenía muy poco efecto sobre la proliferación en esta línea celular ($CI_{50} > 12,5 \mu M$).

Como se demuestra en la Figura 8, en células H292, E2-GS10-I1 marcado con His inhibió la proliferación con una mayor potencia ($CI_{50} = 0,329 \mu M$) que el agente de unión de IGFR, I1, ($CI_{50} = 0,699 \mu M$) o el agente de unión de EGFR, E2 ($CI_{50} = 0,553 \mu M$). Véase la siguiente Tabla 4 para los valores de CI_{50} para los monómeros de E e I.

Ejemplo 10: Ensayo de unión de ligando EGF de competencia

Los agentes de unión a E/I E1-GS10-I1, I1-GS10-E1, E2-GS10-I1 e I1-GS10-E2 (material de HTPP) se ensayaron en un ensayo de competición basado en células de unión de ligando EGF en células A431 y se comparó con los agentes de unión a EGFR basados en $^{10}Fn3$ E1 y E2 (material de media escala). Las células A431 se sembraron a 15000 células/pocillo en placas de 96 pocillos en DMEM + FBS al 10 % y se incubaron durante 48 horas. Las células se lavaron con medio de privación (DMEM + BSA al 0,1 %) y se incubaron en medio de privación durante 1 hora. El medio de privación se retiró y se sustituyó con agentes de unión basados en $^{10}Fn3$ que se diluyeron en medio de privación y las células se pre-incubaron durante 30 minutos a 37 °C para permitir que las proteínas se unieran a los receptores de EGF sobre las superficies celulares. Se añadió una concentración final de 10 nM de EGF marcado con Europio (Eu) (Perkin Elmer, Boston, MA) diluido en medio de privación a las células pre-incubadas y las placas se incubaron durante 3 horas a 4 °C en oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS frío y se añadieron 50 μl /pocillo de solución de Mejora (Perkin Elmer, Boston, MA) a las placas y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Las placas se leyeron en el Flexstation II (Molecular Devices). Los datos se representaron con software Softmax plus y se calcularon los valores de CI_{50} , es decir, la concentración de agentes de unión basados en $^{10}Fn3$ que se requería para inhibir al 50 % del ligando Eu-EGF de la unión al receptor de EGF sobre las superficies celulares.

Los resultados para E2 y E1 comparados con E2-GS10-I1, I1-GS10-E2, E1-GS10-I1 e I1-GS10-E1 se resumen en la Tabla 3. Este dato indica que los agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ compiten con, e inhiben la unión de, EGF al receptor EGFR en células A431 con potencia similar a los agentes de unión a EGFR basados en $^{10}Fn3$. Véase la siguiente Tabla 4 para los valores de CI_{50} para los monómeros de E e I.

Tabla 3: Resumen de los valores de CI_{50} para la inhibición de la Unión de EGF a EGFR sobre las superficies de células A431

Proteína	CI_{50} (nM)
E2	7
E1	14
E2-GS10-I1	1,8
I1-GS10-E2	1,4
E1-GS10-I1	14,6
I1-GS10-E1	7

Ejemplo 11: Activación y Actividad de Señalización en Ensayos Basados en Células

Se evaluaron los efectos diana de los diversos agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ en células de carcinoma de colon DiFi por inmunotransferencia. Las células se sembraron a 4×10^5 células en cada matraz de 25 cm^2 y se incubaron durante una noche a 37 °C en CO_2 al 5 %. Al siguiente día, los tratamientos se iniciaron y las células se incubaron adicionalmente durante diversos tiempos de 1,5 a 120 horas. Después, las células se lisaron en HNTG (Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, triton-X-100 al 0,5 %, glicerol al 8 %, Na_3VO_4 2 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, EDTA 1 mM que contenía los inhibidores de proteasa AEBSF, aprotinina, leupeptina, bestatina, pepstatina-A y E64) y la proteína total se cuantificó con el ensayo de proteína de BCA (Pierce, Waltham, MA). Los niveles de EGFR total, IGF1R total y el estado de fosforilación del EGFR, isoformas ERK1/2 de proteína MAP cinasa, se detectó por análisis SDS-PAGE de 20 microgramos de proteína total seguido de transferencia de proteínas a nitrocelulosa e inmunotransferencia con anticuerpos específicos. Las transferencias también se sondaron con β -actina para demostrar carga igual de cada muestra.

Los agentes de unión a E/I basados en $^{10}Fn3$ pegilados E1-GS10-I1 (SEC ID N°: 55), E2-GS10-I1 (SEC ID N°: 56) y E3-GS10-I1 (SEC ID N°: 53) demostraron la capacidad de degradar EGFR en este ensayo. Además, para E3-GS10-I1 (SEC ID N°: 53), también se observó degradación de IGF1R. El efecto sobre la degradación de EGFR para el

agente pegilado E2-GS10-I1 se muestra en la Figura 10, así como otros efectos sobre moléculas de señalización. Adicionalmente, la versión no pegilada del agente de unión E2-GS10-I1 demostró degradación de EGFR similar (datos no mostrados). La Figura 9 muestra que para el agente de unión pegilado I1-GS10-E2, no había degradación de EGFR. La siguiente Tabla 4 resume diversas propiedades de los monómeros de E.

Tabla 4. Resumen de propiedades de monómeros de E.

EGFR					
Monómero	BIAcore KD CI50	Neutraliza unión de EGF CI50	Inhibición de pEGFR CI50	Inhibición de pERK CI50	Inhibición de Proliferación de H292 CI50
E1	14,6 nM	0,53 nM	18 nM	17 nM	18 nM
E2	1,4 nM	1,46 nM	20 nM	40 nM	30 nM
E3	0,72 nM	0,87 nM	11 nM	97 nM	26 nM

Ejemplo 12: Evaluación de Ciertos Agentes de Unión a E/I Basados en ¹⁰F_n3 sobre Xenoinjertos de Tumor H292 Desarrollado en Ratones Desnudos

Los agentes de unión a E/I pegilados E2-GS10-I1 y E3-GS10-I1 así como el anticuerpo monoclonal panitumumab se evaluaron en un modelo de xenoinjerto de tumor H292. Para modelos *in vivo*, se obtuvo panitumumab como el fármaco comercializado y los agentes de unión a E/I se purificaron como se ha descrito anteriormente. La actividad *in vitro* de todos los agentes de unión a E/I se validó antes de la administración en animales ensayando la funcionalidad de cada extremo en el ensayo de pEGFR estimulado con EGF y pIGFR estimulado con IGF1 en células H292. Los agentes de unión a E/I se diluyeron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) al comienzo del experimento y se almacenaron a 2-4 °C durante la duración de cada estudio. Ambos compuestos se administraron i.p. en un volumen total de 500 µl/inj/ratón y se equilibraron a temperatura ambiente antes de la administración.

Ratones y propagación de tumor. Se obtuvieron ratones atímicos (desnudos) hembra de 5-6 semanas de edad de Harlan Sprague-Dawley Co. (Indianapolis, IN) y se mantuvieron en cuarentena durante aproximadamente 3 semanas antes de su uso para la propagación de tumor o ensayo de eficacia de fármaco. A los animales se proporcionó alimento y agua *ad libitum*. Se realizó el cuidado animal en concordancia con las directrices de AAALAC y Bristol-Myers Squibb. Los tumores se propagaron por implante subcutáneo (s.c.) en ratones desnudos. Los pases de tumor tuvieron lugar aproximadamente cada dos a cuatro semanas.

Ensayo antitumoral *in vivo*. El peso estimado del tumor se calculó usando la fórmula: Peso de tumor (mg) = (w² * l)/2; donde w = anchura y l = longitud en mm. La actividad antitumoral se evaluó en términos de % de inhibición de crecimiento del tumor (TGI) donde un %TGI de >50 % se consideró activo. La inhibición relativa de % de crecimiento de tumor se calculó como %TGI=[(C_t-T_t)/(C_t-C₀)] x 100 donde C_t = peso mediano de tumor de ratones de control en el momento t en días después del implante del tumor, el valor T_t = peso mediano de tumor, se calculó en diversos puntos de tiempo comenzando después de 1,5 tiempos de duplicación de volumen de tumor y se sostuvo a lo largo de un periodo de tiempo de 3 tiempos de duplicación de volumen de tumor (TVDT), cuando fue posible. Cuando, TVDT = tiempo mediano (días) para que los tumores de control alcancen el tamaño diana – tiempo mediano (días) para que los tumores de control alcancen la mitad del tamaño diana. La definición de un ratón curado era uno cuyo tumor era indetectable o <35 mg, cuando se evaluó más de 10 TVDT post-tratamiento. La dosis de un compuesto que produjo el máximo efecto terapéutico se denominó la dosis óptima (DO). Se consideraron que los grupos de tratamiento (normalmente 8 ratones) con más de una muerte atribuible a toxicidad de fármaco tenían tratamientos excesivamente tóxicos y sus datos no se usaron en la evaluación de actividad antitumoral. La dosis máxima tolerada (MTD) se define como el nivel de dosis inmediatamente inferior a la que tiene lugar toxicidad excesiva (es decir, más de una muerte). Se consideró que los ratones tratados que mueren antes de que sus tumores alcanzaran el tamaño diana habían muerto de toxicidad del fármaco. Se realizaron evaluaciones estadísticas de los datos usando el ensayo de Wilcoxon generalizado de Gehan (Gehan, EA, A Generalized Wilcoxon Test for Comparing Arbitrarily Slightly-Censored Samples, *Biometrika* 52: 203-223, 1965).

Medición de criterios de valoración farmacodinámicos en tumores. Los tumores se recogieron de ratones no tratados o tratados con fármaco y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Las muestras se pesaron y homogeneizaron en 10 µl de tampón de lisis (Hepes 50 mM, NaCl 150 mM, triton-X-100 al 0,5 %, glicerol al 8 %, Na₃VO₄, 2 mM, MgCl₂ 1,5 mM, EDTA 1 mM que contenía un comprimido completo de inhibidor de mini proteasa Sigma Nº S8820 por 15 ml de tampón y combinado de inhibidor de fosfatasa Sigma Nº P5726) para cada mg de tejido. Los tejidos se trituraron en una placa de petri de 100 mm con dos bisturís, se transfirieron a tubos de fondo de redondo de polipropileno Falcon Nº 2059 y se maceraron con un homogeneizador manual durante 30 segundos. El homogeneizado se transfirió a tubos eppendorf de 1,5 ml y se centrifugó a 15000 x g durante 2 minutos en una microcentrífuga. El sobrenadante aclarado se transfirió a un nuevo tubo y se determinó la concentración de proteína total con el ensayo de proteína Pierce BCA (Pierce Biotechnology). Las muestras se analizaron por inmunotransferencia o en un Sistema de Ensayo multi punto Meso scale MSD Sector Imager 6000 como se

recomienda por el fabricante (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD).

Los agentes de unión a E/I pegilados E2-GS10-I1 y E3-GS10-I1 se ensayaron en un NSCLC H292 en ratones atímicos. Los tumores se implantaron por vía subcutánea con fragmentos de tumor H292 de 1 mm³ en el flanco posterior y se dejaron establecer hasta un tamaño de 50-150 mg antes del inicio del tratamiento el Día 6 post-implante de tumor. Los agentes de unión a E/I pegilados se administraron i.p. a una dosis de 100 mg/kg con un programa TIWX3 para evaluar la actividad antitumoral. Se obtuvo panitumumab como fármaco comercializado y se administró i.p. a su dosis óptima de 1 mg/ratón y a una dosis menor de 0,1 mg/ratón con un programa Q3DX5. Los tamaños medios de tumor calculados en grupos de 8 ratones se muestran en la Figura 12A. Las dosis de 1 mg/ratón y 0,1 mg/ratón de panitumumab eran ambas activas en %TGI con valores del 101 % y 100 %, respectivamente y estos valores eran significativamente diferentes de los animales de control ($p = 0,0002$, Tabla 5). El E2-GS10-I1 pegilado también era significativamente activo en %TGI con un valor del 96 % ($p = 0,0005$). El E3-GS10-I1 pegilado no era activo en este estudio con un valor de %TGI del 31 % que no era estadísticamente diferente del grupo del grupo control ($p = 0,416$). Los análisis post-dosificación indicaron que aproximadamente dos tercios del E3-GS10-I1 pegilado se agregó (66,64 % de agregación/33,36 % de monómero para un lote y 72,53 % de agregación/27,47 % de monómero para otro lote) que podría explicar la mala actividad del E3-GS10-I1 pegilado en este ensayo. Por el contrario, el E2-GS10-I1 pegilado mostró solamente un pequeño porcentaje de agregación en estudios post-dosificación (1,79 % de agregación/98,21 % de monómero).

Todos los tratamientos se toleraron bien sin ninguna muerte relacionada con tratamiento o pérdida de peso excesiva a lo largo del curso del estudio. Las observaciones clínicas no pusieron de manifiesto ninguna evidencia de toxicidad y el cambio promedio de peso a lo largo del curso de la terapia estaba dentro de límites aceptables (Figura 12B).

Tabla 5. Resultados del estudio de xenoinjerto de tumor humano H292

Grupo	Compuesto	Programa, Vía	Dosis (mg/kg)	Cambio PRO de peso (g)	%TGI	valor p para %TGI	Resultado en %TGI
1	Control (no tratado)	---	---	5,3	---	1,0	---
2	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	9,6	101	0,0002	A
3	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	6,3	100	0,0002	A
4	E2-GS10-I1 (con PEG)	TIWx3;6 ip ^a	100	-0,1	94	0,0005	A
5	E3-GS10-I1 (con PEG)	TIWx3;6 ip ^a	100	9,5	28	0,416	I

^a El vehículo era solución salina tamponada con fosfato. Las abreviaturas usadas son las siguientes: ip, vía intraperitoneal; %TGI, inhibición relativa de % de crecimiento de tumor calculada como $\%TGI = [(Ct - Tt) / (Ct - C0)] \times 100$ donde Ct = peso mediano de tumor de ratones de control en el momento t en días después del implante de tumor, Tt = peso mediano de tumor de ratones tratados en el momento t, C0 = peso mediano de tumor de ratones de control en el momento 0. El valor %TGI se calculó en dos momentos como la inhibición promedio del Día 12 y Día 20. Resultado, un régimen de tratamiento se consideró activo si produjo un valor estadísticamente significativo de %TGI de >50 %; q3dx5;6, el compuesto se administró cada tres días durante cinco dosis comenzando el sexto día después del implante de tumor; TIWx3;6, el compuesto se administró tres veces por semana durante tres semanas comenzando el sexto día después del implante de tumor. Los valores p se calcularon el Día 20 con respecto al grupo de control en un análisis emparejado de dos colas con 8 mediciones por grupo. Resultado en %TGI, A= activo e I= inactivo.

Criterios de valoración farmacodinámicos del estudio del tumor H292. Las muestras de tumores de grupos de control no tratados, tratados con panitumumab y con agente de unión a E/I se analizaron para niveles de EGFR, ErbB2 e IGFR fosforilado que indicarían supresión de diana. Los tumores también se analizaron para niveles de EGFR total para determinar si tuvo lugar la degradación del receptor de EGF. El día 20, se administró un tratamiento final y los tumores se eliminaron de 2 animales 1 hora después de la dosificación, 3 animales 4 horas después de la dosificación y 3 animales 24 horas después de la dosificación. Todos los tratamientos mostraron supresión marcada de EGFR y ErbB2 fosforilado mientras que los niveles basales de IGFR fosforilado eran demasiado bajos para distinguir una diferencia en este estudio (Figura 13). Todos los tratamientos mostraron una reducción en la cantidad de EGFR total indicando que había tenido lugar la degradación del receptor.

Ejemplo 13: Selección y Caracterización de Células MCF7 Resistentes a Inhibidor de IGF1R

Se cultivaron células MCF7 (Colección Americana de Cultivos Tipo, N° de Catálogo HTB-22, Manassas, VA) en medio RPMI que contenía hepes 10 mM y FBS al 10 % a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %. El inhibidor de IGF1R

de molécula pequeña BMS-754807 se añadió al medio de cultivo y la concentración se aumentó a incrementos graduales a lo largo de un periodo de 10 meses hasta que las células mostraron proliferación continuada en presencia de BMS-754807 200 nM. Las células resistentes se denominaron MCF7r y la CI50 para BMS-754807 fue 1239 nM en comparación con 120 nM para las células MCF7 parentales cuando se midió en un ensayo de proliferación realizado como se ha descrito previamente (Carboni y col., Cancer Res. 69: 161-170 (2009)). Después, el fármaco se eliminó del medio de cultivo y las células MCF7r se pasaron en medio completo durante 20 o 60 días adicionales para eliminar todas las trazas de BMS-754807 residual. El análisis de las células MCF7r por inmunotransferencia puso de manifiesto que el EGFR se sobreexpresó significativamente en las células resistentes en comparación con las células MCF7 (Figura 14). Además, cuando las células MCF7 y MCF7r se privaron de suero y después se estimularon con EGF durante 7 minutos, no se pudo detectar EGFR fosforilado en las células MCF7 parentales (probablemente debido a bajos niveles de EGFR) pero era intensamente visible en células MCF7r. En células privadas de suero estimuladas con ligando IGF, se observó IGF1R fosforilado en las células MCF7 parentales pero a pesar de los niveles ligeramente superiores de IGF1R total presente en las células MCF7r, prácticamente no se observó pIGF1R. Esto muestra que el IGF1R en las células MCF7r resistentes ha perdido la capacidad de activar IGF1R en respuesta a estimulación de IGF1 (Figura 14). La activación de la ruta de MAP cinasa en respuesta a estimulación por EGF era más fuerte en las células MCF7r cuando se midió por activación de pERK.

Ejemplo 14: Estudios Antitumorales en Xenoinjertos de MCF7 y MCF7r

Las células MCF7r se cambiaron de escala en matraces T75 y se aislaron por centrifugación. Los números de células viables se midieron por exclusión con azul tripano con un Vi-CELL XR (Beckman Coulter, Fullerton, CA), se resuspendieron en PBS hasta 5×10^6 células viables/ml y se implantaron por vía subcutánea en el flanco posterior de ratones atímicos en un volumen de 0,2 ml. Para el crecimiento de tumor de MCF7 y MCF7r, todos los ratones su suplementaron con 0,25 mg de gránulos de liberación durante 90 días de 17- β -estradiol (Innovative Research of America, Sarasota, FL, N° de Cat. NE-121). Los tumores se propagaron hasta que alcanzaron un tamaño mediano de 500-1000 mg cuando se extirparon y se reimplantaron fragmentos de 1 mm³ en el flanco posterior de nuevos ratones atímicos. Los tumores se adaptaron para crecimiento de tumor sólido por pase de trocar seriado en ratones a lo largo de al menos cuatro rondas de crecimiento durante las cuales se controlaron el tiempo de duplicación de volumen de tumor y la velocidad de dispersión para cada pase. Se observaron las características del crecimiento para determinar si los xenoinjertos mostraron propiedades aceptables para servir como un modelo fiable, reproducible. El tipo de tumor MCF7r demostró una velocidad de dispersión y un tiempo de duplicación aceptables y, por lo tanto, satisfizo los criterios para el uso como un modelo de xenoinjerto. El modelo de tumor parental MCF7 se había establecido previamente usando las mismas técnicas. Para el xenoinjerto parental MCF7, se implantaron por vía subcutánea fragmentos de tumor de 1 mm³ en el flanco posterior y se dejó que se establecieran hasta un tamaño de 50-150 mg antes del inicio de tratamiento el Día 13 post-implante de tumor. Se obtuvo cetuximab como fármaco comercializado y se administró i.p. a su dosis óptima de 1 mg/ratón y a una dosis menor de 0,1 mg/ratón con un programa Q3DX5 (dosis administradas el Día 13, 16, 19, 22, 25). Los tamaños medios de tumor calculados de grupos de 8 ratones se muestran en la Figura 15A. En el modelo de xenoinjerto MCF7, ni la dosis de 1 mg/ratón o de 0,1 mg/ratón de cetuximab fue activa en %TGI con valores de -9 % y 3,2 %, respectivamente y los tamaños del tumor no eran estadísticamente diferentes del grupo de control (Tabla 6).

Para el xenoinjerto resistente de MCF7r, se implantaron por vía subcutánea fragmentos de tumor de 1 mm³ en el flanco posterior y se dejó que se establecieran hasta un tamaño de 50-150 mg antes del inicio del tratamiento el Día 6 post-implante del tumor. Se obtuvo cetuximab como fármaco comercializado y se administró i.p. a su dosis óptima de 1 mg/ratón y a una dosis menor de 0,1 mg/ratón en un programa Q3DX5 (dosis administradas el Día 6, 9, 12, 15, 18). Los tamaños de tumor medios calculados de grupo de 8 ratones se muestran en la Figura 15B. En el modelo de xenoinjerto MCF7r, las dosis de cetuximab eran activas en %TGI con valores del 105 % y 75 %, respectivamente. La alta dosis de cetuximab tenía un valor de TGI superior al 100 % que indica que provocó regresión de tumor por debajo del tamaño de partida al inicio del tratamiento. Ambas dosis dieron como resultado una diferencia estadísticamente significativa en el tamaño del tumor en comparación con el grupo de control (Tabla 7).

Tabla 6. Resultados del estudio de xenoinjerto de tumor de carcinoma de mama humano MCF7

Grupo	Compuesto	Programa, Vía	Dosis (mg/ratón)	%TGI	valor p para %TGI	Resultado en %TGI
1	Control (no tratado)	---	---	---	1,0	---
2	cetuximab	q3dx5;13 ip ^a	1 mg/ratón	-9	0,223	I
3	cetuximab	q3dx5;13 ip ^a	0,1 mg/ratón	3.2	0,220	I

^a El vehículo era solución salina tamponada con fosfato. Las abreviaturas usadas son las siguientes: ip, vía intraperitoneal; %TGI, inhibición relativa de % de crecimiento de tumor calculada como $\%TGI = [(Ct - Tt)/(Ct - C0)] \times 100$ donde Ct = peso mediano de tumor de ratones de control en el momento t en días después del implante de tumor, Tt = peso mediano de tumor de ratones tratados en el momento t, C0 = peso mediano de tumor de ratones de control en el momento 0. El valor %TGI se calculó en tres momentos como la inhibición promedio del Día 20, 24 y Día 27. Resultado, un régimen de tratamiento se consideró activo si produjo un valor estadísticamente significativo de %TGI de >50 %; q3dx5;13, el compuesto se administró cada tres días durante seis dosis comenzando el decimotercer día después del implante de tumor. Los valores p se calcularon el Día 24 con respecto al grupo de control en un análisis emparejado de dos colas con 8 mediciones por grupo. Resultado en %TGI, A= activo e I= inactivo.

Tabla 7. Resultados del estudio de xenoinjerto de tumor de carcinoma de mama humano MCF7r.

Grupo	Compuesto	Programa, Vía	Dosis (mg/ratón)	%TGI	valor p para %TGI	Resultado en %TGI
1	Control (no tratado)	---	---	---	1,0	---
2	cetuximab	q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	105	0,001	A
3	cetuximab	q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	75	0,024	A

Véase las notas a pie de página de la Tabla 6. Los valores p se calcularon el Día 19 con respecto al grupo de control en un análisis emparejado de dos colas con 8 mediciones por grupo.

Ejemplo 15: Estudios Antitumorales en Xenoinjertos de GEO

Se establecieron tumores GEO implantando fragmentos de tumor de 1 mm³ por vía subcutánea en el flanco posterior de ratones atímicos y permitiendo que los mismos alcanzaran un tamaño de 50-150 mg antes del inicio del tratamiento el Día 18 post-implante de tumor. Se administró cetuximab ip a 0,25 mg/ratón en un programa Q3DX5 (dosis administradas el Día 18, 21, 24, 27, 30). El inhibidor de IGFR cinasa BMS-754807 se administró a 25 mg/kg en un programa QDX21. Los tamaños medios de tumor calculados de grupos de 8 ratones se muestran en la Figura 16. Cetuximab fue activo a 0,25 mg/ratón con un valor de %TGI del 67 %. BMS-754807 fue activo con un %TGI del 80 % y la combinación de ambos era considerablemente más activa que cada agente en solitario con un %TGI del 94 % (Tabla 8). Todos los grupos de tratamiento eran estadísticamente diferentes del grupo de control el Día 26 (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del estudio de xenoinjerto de tumor de carcinoma de colon humano GEO.

Grupo	Cetuximab		BMS-754807		%TGI	Valor p	Resultado en %TGI	Sinergia
	Programa, Vía	Dosis (mg/ratón)	Programa, Vía	Dosis (mg/kg)				
1	Control (no tratado)	---	---	---	---	---	---	---
2	q3dx5;6 ip ^a	0,25 mg/ratón	---	---	80	---	A	---
3	---	---	qdx21;18 ^b	25	67	---	A	---
4	q3dx5;6 ip ^a	0,25 mg/ratón	qdx21;18 ^b	25	94	---	A	SÍ

^a El vehículo para cetuximab era solución salina tamponada con fosfato. El vehículo para BMS-754807 era polietilenglicol 400 al 50 %, agua al 50 %. Las abreviaturas usadas son como se describen en la Tabla 6 y la sinergia se define como una actividad estadísticamente significativa que es mejor que cada agente en la combinación demostrada por sí mismo. Resultado en %TGI, A = activo e I = inactivo

Ejemplo 16: Estudios Antitumorales en Xenoinjertos de H292

Se implantaron por vía subcutánea células H292 en el flanco posterior de ratones atímicos como fragmentos de 1 mm³ y se dejó que se establecieran hasta un tamaño de 50-150 mg antes del inicio de tratamiento el Día 12 post-implante del tumor. Se administró cetuximab i.p. a 0,1 mg/ratón en un programa Q3DX5. MAB391 es un anticuerpo para IGF1R (R&D Systems, Minneapolis, MN, N° de Cat. MAB391) y se administró a una dosis de 40 mg/kg en un programa BIWX3. Los tamaños medios de tumor calculados de grupos 8 ratones se muestran en la Figura 17. Cetuximab fue activo a 0,1 mg/ratón con un valor de %TGI del 95,1 % y MAB391 fue inactivo a 40 mg/kg con un valor de %TGI del 10,5 % (Tabla 9). Los ratones dosificados con la combinación de cetuximab y MAB391 mostraron un valor de %TGI del 109,2 % indicando regresión de tumor en el grupo de combinación (Tabla 9). Después de que se hubiera suspendido la dosificación, los tumores volvieron a crecer en el grupo tratado con cetuximab más rápidamente que en el grupo tratado con la combinación de cetuximab y MAB391 (Figura 17).

Tabla 9. Resultados del estudio de xenoinjerto de tumor NSCLC humano H292.

Grupo	Cetuximab		MAB391		%TGI	Valor p	Resultado en %TGI	Sinergia
	Programa, Vía	Dosis (mg/ratón)	Programa, Vía	Dosis (mg/kg)				
1	Control (no tratado)	---	---	---	---	---	---	---
2	q3dx5;12 ip ^a	0,1 mg/ratón	---	---	95,1		A	---
3	---	---	BIWx3;12 ^a	40	10,5		I	---
4	q3dx5;12 ip ^a	0,1 mg/ratón	BIWx3;12 ^a	40	109,2		A	SÍ

^a El vehículo para cetuximab y MAB391 fue solución salina tamponada con fosfato. Las abreviaturas usadas son como se describen en las Tablas 6 y 8.

Ejemplo 17: Ensayo de Formación de Colonias

- 5 Para determinar los efectos de los compuestos de ensayo sobre la capacidad de inhibir la formación de colonias en células H292, se sembraron 400 células en placas de 24 pocillos (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, N° de Cat. 351143) en medio completo y se dejó que se adhirieran durante una noche. Al siguiente día, el medio se eliminó y se sustituyó con medio que contenía FBS al 2 %. El compuesto de ensayo se diluyó en medio que contenía FBS al 2 % y se añadió a células en diluciones seriadas. Las células se incubaron a 37 °C durante 14 días. Después de 14 días, el medio se desechó y los pocillos se enjuagaron una vez con 2 ml de PBS. Las células se tiñeron con 0,5 ml de Solución de Tinción Coomassie (Bio-Rad, Hercules, CA, N° de Cat. 161-0436) durante 20 min. La tinción se aspiró y los pocillos se lavaron rápidamente con Solución de Decoloración 1X Coomassie R-250 (Bio-Rad, N° de Cat. 161-0438). Se realizó un enjuagado final con 1 ml de agua por pocillo y las placas se invirtieron y se dejaron secar. Las colonias constituidas por (al menos) 50 células o más se contaron visualmente con pocos aumentos (10X-20X).
- 10 Todas las muestras se ensayaron por triplicado y se calcularon los valores de CI50 a partir de la regresión lineal del porcentaje de inhibición de control. Los resultados representativos del agente de unión a E/I PEGilado se muestran en la Figura 18 y los valores de CI50 para diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3, agentes de unión a IGF1R mono-específicos basados en ¹⁰Fn3 y anticuerpo contra EGFR se muestran en la Tabla 10.
- 15
- 20 Tabla 10. Valores de CI50 de diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3, agentes de unión a IGF1R mono-específicos basados en ¹⁰Fn3 y anticuerpo contra EGFR en el ensayo de formación de colonias.

MUESTRA	CI50 (nM)
E4-GS10-I1 (con Peg)	5
I1-GS10-E5 (con Peg)	1
I1-GS10-E4	6
E2-GS10-I1 (con Peg)	560
Monómero de I1 (con Peg)	15.510
panitumumab	140

Ejemplo 18: Ensayo de mapeo de epítopes

- 25 Se desarrolló un ensayo de mapeo de epítopes utilizando anticuerpos disponibles en el mercado donde el sitio de unión en el dominio extracelular de EGFR se conoce aproximadamente de acuerdo con diversos informes bibliográficos. Los anticuerpos usados en este ensayo se enumeran en la Tabla 11 y la Figura 19A ilustra cómo se localizan los anticuerpos para aproximarse a los dominios de unión en EGFR. El ensayo es una variación del ensayo
- 30 In Cell Western que se ha descrito previamente y evalúa la capacidad de agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰Fn3 preincubados con A431 u otras células que expresan EGFR de bloquear la unión de los anticuerpos de detección del panel enumerado en la Tabla 11. El ensayo se realizó del siguiente modo: se recogieron células A431 en crecimiento de fase logarítmica por tripsinización y se sembraron en una placa de 96 pocillos a 24.000 células/pocillo en un volumen total de 100 µl/pocillo. Al día siguiente, el medio se vertió y los agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰Fn3 diluidos en medio de base DMEM frío se añadieron a la placa y se dejó que se unieran durante 1 hora a 4 °C para evitar la internalización del EGFR. Después de la unión, las células se lavaron con 0,2 ml de PBS + Tween-20 al 0,1 % y se fijaron durante 20 minutos en PBS + formaldehído al 3,7 % a temperatura ambiente. Las células se bloquearon en 0,2 ml de tampón de bloqueo Odyssey durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, los anticuerpos primarios se diluyeron en 50 µl de bloqueante Odyssey por pocillo y se
- 35 incubaron durante 1-2 horas a temperatura ambiente. Los anticuerpos primarios se vertieron invirtiendo la placa y cada placa se lavó 3X con 200 µl de PBS + Tween-20 al 0,1 %. Los anticuerpos secundarios son los mismos usados
- 40

en el ensayo In Cell Western y eran apropiados para las especies de anticuerpos que se estaban detectando. Estos anticuerpos secundarios se diluyeron (1:800) en bloqueante Odyssey + Tween-20 al 0,2 % y se añadieron en un volumen de 50 µl por pocillo junto con TOPRO3 (Invitrogen, Carlsbad, CA, Catálogo N° T3605) (1:3000) para teñir con colorante de contraste las células para la normalización. Las células se incubaron en una mesa de experimentación durante 1 hora a temperatura ambiente. El anticuerpo secundario se eliminó por vertido y cada pocillo se lavó 4X con 200 µl de PBS+ Tween-20 al 0,1 % durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las placas se visualizaron en un instrumento Licor a una resolución de 160 µm, calidad media, desplazamiento de foco de 3 mm, intensidad de 5. Este ensayo también se realizó con los anticuerpos de fármaco comercializado cetuximab, panitumumab y nimotuzumab para determinar si los agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰Fn3 estaban interfiriendo con su unión a EGFR en células A431. Los resultados representativos se muestran en la Figura 19B.

Tabla 11. Anticuerpos disponibles en el mercado para el dominio extracelular de EGFR.

	Clon	PROVEEDOR y N° de cat	ESPECIES	UNE	EPÍTOPE	Motivo de Unión
1		Abcam ab38165	Con	h	Péptido AA 42-58	lineal
2	E234	Abcam ab32198	Con	h,mu,rat a	Péptido AA 40-80 (Sin ICC)	lineal
3	N-20	Santa Cruz#31155	IgG de cabra	h	AA 110-160	lineal
4	ICR10	Abcam ab231 Santa Cruz #57095	IgG2a de rata	h(HN5)	AA 124-176 ^b , neutralizante ^e	conf
5	EGFR1	Abcam ab30 Chemicon MAB88910 Labvision MS-311	IgG1 Mu	h(A431)	AA 176-294, neutralizante ^b ab30&MAB88910@(1 mg/ml)	conf
6	199.12	Labvision MS-396-P	IgG2a Mu	h	AA 124-176, no neutralizante ^b	conf
7	LA22	Upstate 05-104	IgG2a Mu	h(A431)	AA 351-364, neutralizante ^a	lineal
8		Abcam ab15669	Con	Mu,rat	Péptido AA376-394 ^d	lineal
9	225	Sigma E2156 Labvision MS-269-P	IgG1 Mu	h(A431)	AA 294-475, neutralizante ^{b,c}	conf
10	528	Abcam ab3103 Santa Cruz#120 Labvision MS-268-P	IgG2a Mu	h(A431)	AA 294-475, neutralizante ^{b,c}	conf
11	B1D8	Labvision MS-666-P	IgG2a Mu	h(A431)	AA 294-475 ^b	conf
12	LA1	Upstate 05-101	IgG1 Mu	h	neutralizante	
13	H11	Labvision MS-316-P	IgG1 Mu	h	AA 294-475, no neutralizante ^b	lineal
14	111.6	Labvision MS-378-P Imgenex IMG-80179	IgG1 Mu	h	AA 294-475, neutralizante ^b	lineal
15	29.1	Sigma E2760 Abcam ab10414	IgG1 Mu	h(A431)	Hidrato de carbono externo no neutralizante	

Abreviaturas: conf: epítotope específico conformacionalmente; lineal: epítotope independiente de conformación. ^aJBC 264(1989)17469 Ala351-Asp364, ^bJ Immunological Methods 287(2004)147, ^cMol Biol Med1(1983)511, ^dGenerado contra un péptido para EGFR de ratón [FKGDSFTRTPPLDPRELEI], ^eInt J Oncol 4(1994)277. ^f[EEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDL SFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLNQLIIRGNMYEENSALAVLSNY], ^gIle-Gln-Cys-Ala-His-Tyr-Ile-Asp-Gly-Pro-His-Cys (aminoácidos 580-591). ^hCancer Cell 7(2005)301.

Usando diversas estrategias, se ha confirmado que el monómero de EGFR E3 se une al dominio I de EGFR. Ya que otros monómeros de E tienen propiedades similares en diversos experimentos, se piensa que los otros monómeros

de E también se unen al dominio I de EGFR.

Ejemplo 19: Propiedades de Monómeros de I

5 *Análisis BIAcore de las proteínas de armazón basados en fibronectina solubles*

Se midió la cinética de monómeros de I que se unen a la diana usando biosensores BIAcore 2000 o 3000 (Pharmacia Biosensor). Se desarrolló un ensayo de captura utilizando una fusión IGF-IR-Fc. Se ha descrito un reactivo similar por Forbes y col. (Forbes y col. 2002, European J. Biochemistry, 269, 961-968). El dominio extracelular de IGF-IR humano (aa 1-932) se clonó en un vector de expresión de mamífero que contenía las regiones bisagra y constante de IgG1 humana. La transfección transitoria del plásmido produjo una proteína de fusión, IGF-IR-Fc que se purificó posteriormente por cromatografía de Proteína A y se capturó en Proteína A inmovilizada sobre chips Biasensor CM5 por acoplamiento de amina. El análisis cinético implicó la captura de IGF-IR-Fc sobre Proteína A seguido de inyección de la proteína de armazón basada en fibronectina en solución y regeneración de la superficie de Proteína A por glicina pH 2,0. Se obtuvieron sensogramas a cada concentración y se evaluaron usando un programa Biaevaluation, BIA Evaluation 2.0 (BIAcore), para determinar las constantes de velocidad k_a (k_{on}) y k_d (k_{off}). La constante de disociación K_D se calculó a partir de la proporción de constantes de velocidad k_{off}/k_{on} . Normalmente, una serie de concentraciones (de 2 μ M a 0 μ M) de proteína de armazón basada en fibronectina purificada se evaluó para la unión a proteína de fusión IGF-IR-Fc humana capturada en proteína A.

Para experimentos de determinación de la unión a receptor de insulina humano, se acopló receptor de insulina humano recombinante (IR) y VEGF-R2-Fc humano recombinante directamente a un chip CM5 Biasensor por enlace de grupo amina siguiendo procedimientos convencionales recombinados por Biacore (Uppsala, Suecia). En resumen, 60 μ g/ml de IR diluido en acetato 4,5 se acopló/inmovilizó a un nivel de 8300 UR y 11,9 μ g/ml de VEGF-R2-Fc diluido en acetato 5,0 se inmovilizó a un nivel de 9700 UR en celdas de flujo 2 y 3. Se preparó una superficie de referencia de blanco en FC1. Se calculó la unión específica a IR o VEGF-R2-Fc restando la unión observada a la celda de flujo 1 de referencia de blanco. Se diluyeron proteínas de armazón basadas en fibronectina hasta 10 μ M en HBS-EP (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, Tensioactivo P20 al 0,05 %) y se inyectó a 20 μ l/min durante 3 minutos sobre las celdas de flujo a 25 °C y se observó la disociación durante 10 min.

30 *Ensayo de Bloqueo de Receptor Basado en Células*

Se sembró el adenocarcinoma de mama humano MCF-7 (ATCC, Manassas, VA) en placas de 24 pocillos a una concentración de 50.000 células por pocillo en RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía suero fetal bovino al 10 % (Hyclone, Logan, UT). Al día siguiente, las células se lavaron en tampón de unión constituido por RPMI 1640 que contenía BSA al 0,1 % (Sigma, St. Louis, MO) y después se pre-incubó durante 30 minutos en hielo en 200 μ l de tampón de unión que contenía competidor de IGF-IR. Después del periodo de pre-incubación, se añadió [^{125} I]-IGF-I 40 pM (Perkin Elmer, Wellesley, MA), equivalente a aproximadamente 60000 recuentos por minuto, a cada pocillo y se dejó incubar durante tres horas adicionales en hielo con agitación suave. Los pocillos después se lavaron con PBS helado que contenía BSA al 0,1 %. Las células se lisaron con 500 μ l de tampón constituido por SDS al 0,1 % + NaOH 0,5 N. Se midió la radiactividad de los lisados usando un Contador Gamma Wallac 1470 (Perkin Elmer, Wellesley, MA) y los datos se analizaron usando SigmaPlot (Systat Software, Point Richmond, CA).

45 *Ensayo de pIGFR*

Las proteínas de armazón basadas en fibronectina fusionadas a Fc se evaluaron para su capacidad de inhibir la fosforilación de IGF-1R en células de rhabdomyosarcoma humano Rh41. Se empleó una Transferencia de Western para evaluar la capacidad del monómero de I de inhibir la fosforilación de IGF-1R en células de rhabdomyosarcoma humano Rh41. Las células se estimularon con ligandos IGF-I, IGF-II, insulina (50 ng/ml) o sin estimulación (NS) y después se trataron con diversas concentraciones del monómero de I. Las membranas se sondaron con anticuerpos fosfo-específicos.

Proliferación Celular en Rh41 (Rhabdomyosarcoma humano y Mieloma Múltiple humano H929)

La proliferación se evaluó por incorporación de [^{3} H]-timidina en ADN después de una exposición durante 72 horas a reactivos. Las células Rh41 se sembraron a una densidad de 3500 células/pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos y 24 horas después se expusieron a un intervalo de concentraciones de monómero de I. Después de 72 horas de incubación a 37 °C, las células se pulsaron con 4 μ Ci/ml de [^{3} H] timidina (Amersham Pharmacia Biotech, RU) durante 3 horas, se tripsinizaron, se recogieron en placas GF/B UniFilter-96 (PerkinElmer, Boston, MA) y se midió la escintilación en un TopCount NXT (Packard, CT). Los resultados se expresan como una CI50, que es la concentración de fármaco requerida para inhibir la proliferación celular en el 50 % a la de células de control no tratadas. Los datos representan el promedio de pocillos por triplicado mostrándose las desviaciones típicas.

Los resultados de la caracterización del monómero de I se muestran a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Propiedades de monómeros de I.

IGFR				
Monómero	BIACore KD CI50	Neutraliza Unión de IGF CI50	Inhibición de pIGFR CI50	Inhibición de Proliferación de RH41 CI50
I1	0,11 nM	8 nM	0,2 nM	28 nM

Ejemplo 20: Características adicionales de agentes de unión a EGFR e IGF-IR basados en ¹⁰F_n3 mono-específicos y bi-específicos

Se identificaron agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 que se unen a EGFR o IGF-IR usando la técnica de selección bioquímica de presentación de ARNm en la que una proteína se une covalentemente a sus secuencias de ácido de nucleico codificantes. Las poblaciones de fusión de proteínas basadas en ¹⁰F_n3-ARNm que se unen a IGF-IR o EGFR cuando los receptores se presentaron a concentraciones de 1 a 10 nM se clonaron en *E. coli* y se expresaron como proteínas basadas en ¹⁰F_n3. Se identificó un subconjunto de agentes de unión diana que bloqueaban la señalización de EGFR o IGF-IR y tenían propiedades biofísicas adecuadas (Tabla 13). Estos clones iniciales se optimizaron para afinidad de unión a diana y potencia celular con selección de ARNm adicional a concentraciones diana cada vez menores y selección para constantes de velocidad de disociación menores. Los valores de CI₅₀ obtenidos durante los procedimientos de selección variaron de 9 a 304 nM, ilustrando la oportunidad de elegir moléculas a partir de un amplio intervalo de valores de potencia para la construcción de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 bi-específicos. Se ensayaron agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰F_n3 por ensayos de exploración In-Cell Western para el bloqueo de fosforilación de EGFR y ERK, una molécula de señalización cadena abajo de activación de EGFR (procedimientos similares al Ejemplo 1). Se realizaron estudios similares en agentes de unión a IGF-IR optimizados. Los clones de unión a EGFR-optimizados (E3, E1 y E2) inhibieron la fosforilación de EGFR en Y1068 y la fosforilación cadena abajo de ERK e Y204 de p42/p44 *in vitro* variando los valores de CI₅₀ de 9 a 40 nM, potencias que eran más de 100 veces superiores al clon de EGFR parental (Tabla 13, procedimientos similares al Ejemplo 1).

I1 se unió a IGF-IR con un valor de K_D de 0,11 nM e inhibió la fosforilación de IGF-IR estimulada por IGF-I con una CI₅₀ de 0,2 nM (Tabla 13, procedimientos similares al Ejemplo 6). Los agentes de unión a IGF-IR y EGFR basados en ¹⁰F_n3 de dominio único optimizados eran > 95 % monoméricos basándose en cromatografía de exclusión por tamaño, tenían temperaturas de fusión > 56 °C (Tabla 13, procedimientos similares al Ejemplo 4), y mostraron potencial inmunógeno mínimo como se predijo por EpiMatrix (< 7 para cinco de seis bucles), un algoritmo basado en matriz para mapeo de epítopes de células T (De Groot AS, Moise L (2007) Prediction of immunogenicity for therapeutic proteins: state of the art. Curr Opin Drug Discovery Devel 10: 332-340). Los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 E1, E2 y E3 se seleccionaron para desarrollo posterior y tenían constantes de unión de EGFR en el intervalo de 0,7 a 10 nM como se determinó por ensayo Biacore (Tabla 13, procedimientos similares al Ejemplo 5). La unión a EGFR de estos agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 era competitiva para la unión de EGF a EGFR (Tabla 13) como se midió por un ensayo de desplazamiento usando EGF marcado con Europio (procedimientos similares al Ejemplo 10). De forma similar, la unión de IGF-I a IGF-IR se midió por I1 (Tabla 13, procedimientos similares al Ejemplo 19).

Caracterización Biofísica de Agentes de Unión basados en ¹⁰F_n3 Bi-específicos. Los valores de T_m de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 seleccionados variaron de 49-58 °C y sus perfiles de SEC indicaron que la proteína era en > 90 % monómero (Tabla 14, procedimientos similares al Ejemplo 4). Los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 mono-específicos y agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 mostraron afinidades de unión comparables, aunque los valores de T_m disminuyeron ligeramente cuando los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 de dominio único se unieron entre sí (Tablas 13 y 14). Para aumentar la semivida sérica para aplicaciones *in vivo*, los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 se PEGilaron con un PEG ramificado de 40 kDa (procedimientos similares al Ejemplo 3). La PEGilación de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 dio como resultado una reducción de 10 a 20 veces de la afinidad de unión con respecto a las construcciones no PEGiladas debido a constantes de velocidad de asociación disminuidas pero no disminuyó la T_m. Además, la PEGilación no redujo de forma marcada la inhibición de la fosforilación de EGFR/IGF-IR en las células. La orientación E-I PEGilado (en la que el agente de unión a EGFR está en el extremo N e IGF1R está en el extremo C) mostró valores de CI₅₀ ligeramente menores para la inhibición de la fosforilación de EGFR e IGF-IR por ELISA en comparación con la orientación I-E. Aunque se encontraron diferencias menores en los valores de K_D y actividad biológica entre la orientación E-I PEGilado frente a la orientación I-E, no había ninguna tendencia constante.

Tabla 13. Propiedades de Agentes de Unión Basados en ¹⁰F_n3 Mono-específicos Pertinentes para la Construcción de Agentes de Unión a E/I basados en ¹⁰F_n3.

Nombre	T _m °C	% en Monómero SEC	KD de EGFR nM	KD de IGF- IR nM	CI ₅₀ de pEGFR de A431, nM	CI ₅₀ de pERK de A431, nM	CI ₅₀ de pEGFR de H292, nM	CI ₅₀ de pIGF-IR de H292, nM	CI ₅₀ de Competición de EGFR/IGF- IR, nM

E-parental	56	ND	42,5		2580	2370	1148 ± 21	ND	29 ± 12,73
E3	60	>80	3,4	NA	15 ± 8	11 ± 7	22 ± 1	>7000	4,75 ± 1,77
E1	64	>95	9,92	NA	24 ± 7	13 ± 3	9 ± 2	>3400	15,9 ± 2,97
E2	72	>95	0,7	NA	38 ± 15	40 ± 9	31 ± 1	>3400	9,4 ± 3,68
I-parental	ND	ND	NA	1,8	ND	ND	ND	ND	13**
I1	61,5	>95	>6210	0,11	NA	NA	NA	0,2	8**

ND, no realizado; NA, no aplicable; SEC, cromatografía de exclusión por tamaño. *Los valores de Cl₅₀ para niveles de fosforilación de EGFR y ERK en células A431 se determinaron por ensayo In-Cell Western (ICW). Los niveles de fosforilación de EGFR e IGF-IR en células H292 se determinaron por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). ** Competición para unión a IGF-IR. Las desviaciones típicas son de 3 - 6 experimentos.

Tabla 14. Propiedades de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3.

Nombre	T _m °C	K _D de EGFR nM	K _D de IGF- IR nM	Cl ₅₀ de pEGFR de H292, nM	Cl ₅₀ de pIGF-IR de H292, nM	Cl ₅₀ de pERK de A431, nM	Cl ₅₀ de pEGFR de A431, nM	Cl ₅₀ de Competición de EGF- EGFR, nM
E3-GS10-I1	52	0,7	0,1	7	6	12	14	25 ± 6,5
E3-GS10-I1- PEG	52,5	10,4	0,74	10	6	40	42	80,5 ± 12,02
E1-GS10-I1	48	3,8	0,8	30	1	51	36	51
E1-GS10-I1- PEG	49	57,9	2,4	123	4	295	297	396 ± 223
E2-GS10-I1	56	0,5	0,2	8	0,1	20	19	2,1 ± 0,57
E2-GS10-I1- PEG	57,5	10,1	1,17	32	0,3	78	77	56,5 ± 24,5
I1-GS10-E2- PEG	60	3,6	0,46	47	0,8	118	97	128 ± 4,95

Las mediciones de T_m son de fluorometría de exploración térmica. Los valores de K_D son ensayos de unión Biacore usando dominios recombinantes de EGFR o IGF-IR adsorbidos sobre el chip. Se realizaron ensayos In-Cell Western (ICW) para determinar la capacidad de Tándems de EI de inhibir la fosforilación de EGFR o ERK en células A431. Se usaron ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) para determinar la fosforilación de EGFR o IGF-IR en células H292.

Ejemplo 21: Reactividad Cruzada entre Especies de Agentes de Unión a E/I basados en ¹⁰F_n3

Se analizaron los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados con respecto a sus afinidades de unión a EGFR de ratón, rata y mono usando análisis de resonancia de plasmón superficial (Biacore) (procedimientos idénticos al Ejemplo 5). El EGFR de ratón se adquirió de R&D Systems (Minneapolis, MN), el EGFR de rata se produjo internamente y el EGFR de mono se adquirió en KEMP (Frederick, MD)

Como se muestra en la Tabla 15, todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se unieron a EGFR de ratón, rata y mono con afinidades nanomolares bajas, indicando que todos los agentes de unión a E/I pegilados presentan reactividad cruzada con EGFR humano, de ratón, de rata y de mono.

Tabla 15

Analito	KD (nM) (EGFR de ratón)	KD (nM) (EGFR de rata)	KD (nM) (EGFR de mono)

I1-GS10-E105 (pegilado)	2,7	2,9	4,4
I1-GS10-E5 (pegilado)	3,4	3,6	5,1
I1-GS10-E4 (pegilado)	5,5	3,7	3,9
E4-GS10-I1 (pegilado)	6,9	5,6	5,7
E2-GS10-I1 (pegilado)	9,6	9,6	18,0
I1-GS10-E85 (pegilado)	13,9	10,7	7,0

Ejemplo 22: Caracterización de Agentes de Unión a E/I basados en ¹⁰F_n3-adicionales

La Figura 43 resume diversas características de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 adicionales.

Los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se ensayaron para determinar la inhibición de la fosforilación de EGFR y ERK inducida por EGF en A431, usando procedimientos como se han descrito previamente en el Ejemplo 1. Los resultados demostraron que los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados inhibieron la fosforilación de EGFR inducida por EGF variando las CI50 entre 12 nM - 297 nM y la fosforilación de ERK variando las CI50 entre 12 nM - 295 nM (Figura 43, columnas a y b).

La capacidad de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados de inhibir la actividad de IGFR y EGFR también se examinó en células H292 usando procedimientos que se han descrito previamente en los Ejemplos 6 y 7. Los resultados indicaron que los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3-pegilados inhibieron la actividad de IGFR variando las CI50 entre 0,2 nM – 6 nM (Figura 43, columna d) e inhibieron la actividad de EGFR variando las CI50 entre 1,3 nM – 123 nM (Figura 43, columnas c).

Los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se ensayaron para determinar si podrían inducir la degradación de EGFR e IGFR en células Difi como se muestra en las columnas e y f de la Tabla 16. Las células se trataron con 1 µM de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados y se recogieron en puntos de tiempo que comenzaban a las 7 h y finalizaban a las 120 h y los niveles de EGFR e IGF1R se determinaron por análisis de transferencia de Western. La intensidad de la degradación se puntuó como (+) indicando que el tándem degradaba ese receptor pero la degradación no se mantenía y la expresión del receptor reaparecía durante el curso de tiempo o (++) que indica que el tándem degradaba el receptor y mantenía esa degradación a lo largo del curso del tiempo. Los resultados (Figura 43, columna e y f) demostraron que los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados presentaban diversos patrones de degradación de EGFR e IGF1R; degradación solamente de IGFR, degradación tanto de EGFR como de IGFR o ninguna degradación de ningún receptor. Ningún tándem ensayado mostró la capacidad de degradar solamente EGFR.

La afinidad de unión de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados por EGFR e IGF1R se evaluó por análisis de resonancia de Plasmón superficial (BIAcore) como se ha descrito previamente en el Ejemplo 5. Los resultados demostraron que los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se unieron a EGFR con afinidades que variaban entre 3,35 nM- 57,9 nM y se unieron a IGF1R con afinidades que variaban entre 0,37 nM - 2,43 nM (Figura 43, columnas g y h).

Los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se ensayaron para determinar su potencia para bloquear la unión de EGF a EGFR sobre la superficie de células A431 usando procedimientos que se han descrito previamente en el Ejemplo 10. Los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados bloquearon la unión de EGF a células A431 variando las CI50 de 19,5 nM a 238 nM (Figura 43, columna i).

Los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se evaluaron con respecto a su capacidad de inhibir la formación de colonias de células H292 usando procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 17. Como se muestra en la Figura 43, columna j, los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados inhibieron la formación de colonias variando los valores de CI50 entre 1 nM – 560 nM y tres de los cuatro agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados ensayados eran 23-140 veces más potentes que el anticuerpo monoclonal anti-EGFR panitumumab. El cuarto agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 pegilado era 4 veces menos potente que panitumumab. El monómero I1 pegilado era solo marginalmente activo inhibiendo la formación de colonias en H292 con una CI50 >15 µM y esto se esperaba ya que el crecimiento de células H292 está dirigido principalmente por señalización de EGFR y no por señalización de IGF1R.

Se evaluó la temperatura de fusión para agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados por DSC (como se ha descrito previamente en el Ejemplo 4) o por metodología de fusión térmica de colorante. Para la evaluación de fusión térmica de colorante, los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados se diluyeron a 0,2 mg/ml en tampón

NaAc 50 mM pH 4,5. En cada muestra se realizaron adiciones de 1 µl de Naranja Sypro 200x en tampón DMSO para una concentración final de colorante al 0,5 %. Cada muestra se cargó en la bandeja de 96 pocillos y se revistió con 5 µl de aceite de silicona. La bandeja se centrifugó a 1.000 RPM y se cargó en el sistema Bio-Rad CFX96 y se seleccionó al siguiente procedimiento: 25 °C durante 10 minutos + Lectura de Placa a una temperatura de 25 °C a 95 °C a incrementos de 0,5 °C durante 15 minutos + Lectura de Placa. El análisis de datos se realizó para el punto de inflexión con el software CFX. Como se muestra en la Figura 43, columna k, todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 pegilados tenían mediciones de T_m similares, que variaban entre 49-62,5 grados celsius. Las mediciones de T_m para los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 pegilados eran independientes de la concentración y permanecieron constantes a todas las concentraciones ensayadas. El análisis de un ejemplo de agente de unión, I1-GS10-E5 pegilado, medido con un intervalo de exploración de 15-95 °C a concentraciones de proteína de 1 mg/ml en PBS, dio como resultado una medición de T_m de 55,2 °C como se muestra en la Figura 20.

Se realizó cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) en los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 pegilados como se ha descrito previamente en el Ejemplo 4. El análisis de SEC puso de manifiesto que todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 pegilados eran > 95 % monoméricos como se muestra en la 43 (columna l de Tabla).

Ejemplo 23: Propiedades bioquímicas y biofísicas del agente de unión a E/I basado en ¹⁰Fn3 I1-GS10-E5 pegilado con cambios de aminoácidos seleccionados

Se construyó el I1-GS10-E5 pegilado sin el marcador 6HIS y también con diversas alteraciones en la región adaptadora. Además, se realizó un cambio global en todas las construcciones donde la cola C-terminal del primer monómero tenía un único cambio puntual del ácido aspártico a ácido glutámico (de una D a una E). Se prepararon varios clones con restos de serina seleccionados mutados a cisteínas (de S a C) para proporcionar sitios de PEGilación alternativos. El efecto de estos cambios sobre las propiedades bioquímicas y biofísicas de la molécula se compararon y se resume en la Tabla 17. Los procedimientos para medir la inhibición de pEGFR se describen en el Ejemplo 7, de pIGFR en el Ejemplo 6, de pERK en el Ejemplo 1, T_m en el Ejemplo 4, KD de EGFR e IGFR en el Ejemplo 5. También se realizó un análisis detallado de la cinética de unión en estos clones y se presentan en las Tablas 18 y 19 (usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 5).

Tabla 17.

NOMBRE DE CLON	CI50 de pEGFR (nM)	CI50 de pIGFR (nM)	CI50 de pERK (nM)	T _m (°C)	KD de EGFR (nM)	KD de IGFR (nM)	% de mono de SEC
I1-GS10-E5 pegilado	28	2,2	12	56	2,7	0,25	96
I1-GS10-E5 pegilado ⁽¹⁾	30	1,2	11	56,8	Adhesivo ⁽⁹⁾	0,23	94,1
I1-GSGCGS8-E5 ⁽³⁾	19,8	1,4	8	54,8	4	0,29	95,2
I1-GS10-E5-GSGC ⁽⁴⁾	28,7	1,2	19	55	1,4	0,25	92,7
I1 (S62C)-GS10-E5 ⁽⁵⁾	21	1,9	10	55,5	8,7	0,7	97,45
I1-GS10-E5 (S62C) ⁽⁶⁾	68,4	2,2	30	56	1,7	0,26	96,12
I1 (S91C)-GS10-E5 ⁽⁷⁾	22,7	6,2	15	52	17	7,16	95,98
I1-GS10-E5(S91C) ⁽⁸⁾	22,6	2,1	29	50,5	17,9	0,28	93,39

(1) No se usó un marcador de His para esta construcción. (2) se realizó un cambio global en todas las construcciones alternativas de I1-GS10-E5 pegilado, donde la cola C-terminal del primer monómero tenía un único cambio puntual de ácido aspártico a ácido glutámico (de D a una E). (3) Monómero de I1 unido con GSGC más GS8, a E5. (4) I1 unido con GS10 a E5 con GSGC en la cola de E5. (5) I1 unido con GS10 a E5, donde I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (6) I1 unido con GS10 a E5, donde E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (7) I1 unido con GS10 a E5, donde I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91. (8) I1 unido con GS10 a E5, donde el E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91. (9) Esta construcción demuestra unión no específica a la celda de flujo de tal forma que no fue posible una determinación precisa de la afinidad en este experimento.

Tabla 18. Unión Biacore de clones pegilados de I1-GS10-E5 alterados a EGFR645-Fc.

Descripción	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Kd (nM)	Δka (veces)	Δkd (veces)	ΔKd (veces)
I1-GS10-E5 Pegilado	2,93 ± 0,67 E+04	7,24 ± 3,14 E-05	2,69 ± 1,53	---	---	---
I1-GS10-E5 pegilado	2,27E+04	1,49E-04	6,6	0,8	0,5	0,4
I1-GS10-E5 pegilado ⁽¹⁾	Unión no específica a superficie celular de referencia a mayores concentraciones de analito (600 nM, 200 nM de determinación de valor cinético prohibida)					

CLONES ALTERNATIVOS⁽²⁾						
I1-GSGCGS8-E5 ⁽³⁾	2,94E+04	1,18E-04	4,0	1,0	0,6	0,7
I1-GS10-E5-GSGC ⁽⁴⁾	3,34E+04	4,52E-05	1,4	1,1	1,6	2,0
I1(S62C)-GS10-E5 ⁽⁵⁾	2,28E+04	1,99E-04	8,7	0,8	0,4	0,3
I1-GS10-E5(S62C) ⁽⁶⁾	1,78E+04	3,04E-05	1,7	0,6	2,4	1,6
I1(S91C)-GS10-E5 ⁽⁷⁾	1,96E+04	3,34E-04	17,0	0,7	0,2	0,2
I1-GS10-E5(S91C) ⁽⁸⁾	1,08E+04	1,93E-04	17,9	0,4	0,4	0,2

(1) No se usó marcador de His para esta construcción. (2) se realizó un cambio global en todas las construcciones alternativas de I1-GS10-E5 pegilado, donde la cola C-terminal del primer monómero tenía un único cambio puntual de ácido aspártico a ácido glutámico (de D a una E). (3) El monómero de I1 unido con GSGC más GS8, a E5. (4) I1 unido con GS10 a E5 con GSGC en la cola de E5. (5) I1 unido con GS10 a E5, donde el I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (6) I1 unido con GS10 a E5, donde E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (7) I1 unido con GS10 a E5, donde I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91. (8) I1 unido con GS10 a E5, donde E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91.

Tabla 19. Unión Biacore de clones pegilados de I1-GS10-E5 alterados a IGF1R-Fc.

Descripción	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Kd (nm)	Δ ka (veces)	Δ kd (veces)	Δ Kd (veces)
I1-GS10-E5 pegilado	1,04 ± 0,04 E+06	2,62 ± 0,21 E-04	0,25 ± 0,01	---	---	---
I1-GS10-E5 pegilado	1,10E+06	2,78E-04	0,25	1,1	0,9	1,0
I1-GS10-E5 pegilado ⁽¹⁾	1,28E+06, 1,22E+06	2,88E-04, 2,76E-04	0,22, 0,23	1,2	0,9	1,1
CLONES ALTERNATIVOS⁽²⁾						
I1-GSGCGS8-E5 ⁽³⁾	8,52E+05	2,45E-04	0,29	0,8	1,1	0,9
I1-GS10-E5-GSGC ⁽⁴⁾	1,07E+06	2,65E-04	0,25	1,0	1,0	1,0
I1(S62C)-GS10-E5 ⁽⁵⁾	3,34E+05	2,34E-04	0,70	0,3	1,1	0,4
I1-GS10-E5(S62C) ⁽⁶⁾	1,07E+06	2,79E-04	0,26	1,0	0,9	1,0
I1(S91C)-GS10-E5 ⁽⁷⁾	8,22E+04	5,89E-04	7,16	0,1	0,4	0,04
I1-GS10-E5(S91C) ⁽⁸⁾	9,86E+05	2,81E-04	0,28	0,9	0,9	0,9

(1) No se usó marcador de His para esta construcción. (2) Se realizó un cambio global en todas las construcciones alternativas de I1-GS10-E5 pegilado, donde la cola C-terminal del primer monómero tenía un único cambio puntual de ácido aspártico a ácido glutámico (de D a una E). (3) El monómero I1 unido con GSGC más GS8, a E5. (4) I1 unido con GS10 a E5 con GSGC en la cola de E5. (5) I1 unido con GS10 a E5, donde I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (6) I1 unido con GS10 a E5, donde E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 62. (7) I1 unido con GS10 a E5, donde I1 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91. (8) I1 unido con GS10 a E5, donde E5 tiene un único cambio puntual de serina a cisteína en la posición 91.

Ejemplo 24: inhibición de rutas de señalización aguas abajo compartidas de EGFR e IGFR

5

La inhibición de las rutas de señalización aguas abajo se analizó con un ELISA pAKT idéntico a los descritos previamente en el Ejemplo 8. Los resultados de este estudio demuestran que I1-GS10-E5 pegilado es más potente que I1 pegilado solo en el bloqueo de la activación de AKT estimulada por IGF1 en células H292. El E5 pegilado, el

agente de unión a EGFR monoespecífico solo no impidió eficazmente la activación de AKT por estimulación de IGF1 (Figura 21).

Ejemplo 25: Inhibición de la proliferación celular por agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 y anticuerpo comparador

Se realizaron experimentos de proliferación de células H292 y RH41 como se describe en el Ejemplo 9. El agente de unión a EGFR monoespecífico basado en ¹⁰F_n3 E5-pegilado inhibió la proliferación de células H292 con un valor de CI50 de 0,016 μ M. El agente de unión a IGFR monoespecífico basado en ¹⁰F_n3 I1-pegilado tuvo un valor de CI50 > 8,4 μ M mientras que el agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 I1-GS10-E5 pegilado era ligeramente más potente con un valor de CI50 de 0,006 μ M (Figura 22). La línea celular H292 procede de cáncer de pulmón y es sensible a la inhibición de IGFR y EGFR ((Akashi Y, y col. (2008) Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status. Br. J. Cancer 98: 749-755; y Buck E, y col. (2008) Feedback mechanisms promote cooperativity for small molecule inhibitors of epidermal and insulin-like growth factor receptors. Cancer Res. 68: 8322-8332.)) Por el contrario, solo el agente de unión I1-GS10-E5 pegilado y el agente de unión I1-pegilado inhibían la proliferación de células RH41 (los valores de CI50 fueron de 0,0002 y 0,0004 μ M, respectivamente, Figura 23). Esto era esperado, ya que RH41 es una línea celular de rhabdomyosarcoma pediátrica que se sabe que se dirige predominantemente por la señalización de IGFR ((Huang F, y col. (2009). The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS-536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors. Cancer Res. 69: 161-170)) y por lo tanto no es sensible al bloqueo de EGFR.

Ejemplo 26: Inhibición de activación de receptor y señalización aguas abajo *in vitro* por agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 pegilados y no pegilados

Para comprender la dinámica de la señalización de EGFR/IGFR y su inhibición por I1-GS10-E5 pegilado, se privaron de suero células DiFi, H292 o BxPC3, se expusieron a E5 pegilado, I1 pegilado o I1-GS10-E5 pegilado, 1 μ M o 0,1 μ M, o control de vehículo durante 2 horas, y después se estimuló con EGF, IGF-I o EGF + IGF-I durante 10 minutos.

Las células se cultivaron *in vitro*, privadas de suero durante una noche y después se expusieron a agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 durante 2 horas antes de la estimulación con 100 ng/ml de EGF o IGF. Se prepararon lisados celulares en tampón de lisis (Tritón X-100 al 1 %, glicerol al 5 %, NaCl 0,15 M, Tris-HCl 20 mM pH 7,6, Comprimidios de Cóctel Inhibidor de Proteasa Completo [Roche, Indianapolis, IN] y Cóctel Inhibidor de Fosfatasa 2 [Sigma-Aldrich Corp.]). Los lisados (30 μ g) se resolvieron por SDS-PAGE, se transfirieron a membranas y se sometieron a inmunotransferencia con anticuerpos contra fosfo-EGFR y EGFR total (Santa Cruz Biotechnology, Carlsbad, CA), fosfo-AKT (Ser 473), fosfo-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA), o actina total (Chemicon International, Temecula, CA) en Tampón de Bloqueo Odyssey con Tween 20 al 0,1 % (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE). Las membranas se incubaron con los anticuerpos secundarios apropiados. La visualización de las proteínas se realizó usando un sistema de formación de imágenes por infrarrojos LI-COR Biosciences Odyssey.

Como se muestra en la Figura 24, los niveles basales de EGFR fosforilado, IGF-IR y AKT fueron casi indetectables después de la privación de suero. En células DiFi, ni I1-GS10-E5 pegilado ni E5 pegilado (agente de unión a EGFR monoespecífico) pueden suprimir completamente la fosforilación de EGFR estimulada por EGF. En células H292 y BxPC3 hay una fuerte inhibición de la fosforilación de EGFR por I1-GS10-E5 pegilado y E5 pegilado. En células DiFi y BxPC3, I1-GS10-E5 pegilado bloquea la fosforilación de IGFR estimulada por IGF más que I1 pegilado (agente de unión a IGFR monoespecífico) por sí mismo. En células H292, la estimulación de IGF activa de forma cruzada al EGFR solo cuando el EGFR está bloqueado. I1-GS10-E5 pegilado inhibía pAKT estimulado por EGF en DiFi; aumentaba pAKT en H292 estimuladas por EGF y en BxPC3 EGF no activaba pAKT. En células DiFi, H292 y BxPC3 I1-GS10-E5 pegilado inhibía pIGFR estimulado por IGF más que el E5 pegilado y el I1 pegilado individuales por sí mismos. I1-GS10-E5 pegilado tenía un efecto muy pequeño o nulo sobre pERK estimulado por EGF en DiFi, H292 o BxPC3. La estimulación por IGF no inducía pERK en ninguna línea celular examinada.

En otro experimento con agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 no pegilados, se privaron de suero células H292, se expusieron a agente de unión a EGFR E2 monoespecífico no pegilado 1 μ M, agente de unión a IGFR I1 o E2-GS10-I1 o control de vehículo durante 1 hora, y después se estimularon con EGF, IGF-I o EGF + IGF-I durante 10 minutos. Los niveles basales de EGFR, IGFR y AKT fosforilados fueron casi indetectables después de la privación de suero (Figura 25). La estimulación con EGF indujo la fosforilación de EGFR, pero no transactiva IGFR. La fosforilación de EGFR se bloqueó por E2, y E2-GS10-I1, pero no I1. De forma similar, la estimulación con IGF-I inducía una fuerte fosforilación de IGFR que se bloqueaba por I1 y E2-GS10-I1, pero no por E2. La estimulación por EGF solo aumentó ligeramente la fosforilación de AKT, pero IGF-I o EGF + IGF-I indujeron fuertemente la fosforilación de AKT que se suprimió a niveles basales tanto por I1 como por E2-GS10-I1. La combinación de IGF-I y EGF indujo la fosforilación de AKT más que cualquier factor de crecimiento solo. E2 redujo parcialmente pAKT inducida por la combinación de EGF e IGF-I. Sin embargo, I1 mostró la reducción más dramática en pAKT, lo que sugiere que la estimulación con

EGF + IGF-I condujo a una fuerte fosforilación de AKT a lo largo de la ruta de IGFR. Sorprendentemente, el bloqueo de la ruta de EGFR por E2 seguido de la estimulación con ligando EGF aumentó realmente la fosforilación de AKT, quizás como resultado de la activación de AKT independiente de EGFR ((Dobashi Y, y col. (2009) EGFR-dependent and independent activation of Akt/mTOR cascade in bone and soft tissue tumors. Mod Pathol (Epub Ahead of Print)).

Estos resultados ilustran la compleja interacción entre las rutas de EGFR e IGFR y los mecanismos de retroalimentación.

Ejemplo 27: Estudios de unión competitiva con agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3

Para los experimentos de competición Biacore, se inmovilizó EGFR-Fc (3 µg/ml en Na-acetato pH 5,0) en la superficie del chip Biacore CM5 usando la química de acoplamiento de amida EDC/NHS convencional a una densidad de superficie de 300 RU. Los anticuerpos contra EGFR se obtuvieron como un fármaco comercializado y la competición entre agente de unión a EGFR monoespecífico E2 y anticuerpos por la unión a EGFR-Fc se evaluó por la unión de E2 450 nM (30 µl/min, tiempo de contacto 200 seg), seguido inmediatamente de E2 450 nM solo, o una mezcla de E2 450 nM más cetuximab, panitumumab o nimotuzumab 450 nM (30 µl/min, tiempo de contacto 200 seg). La superficie se regeneró satisfactoriamente entre ciclos usando dos pulsos de 10 segundos de NaOH 50 mM a un caudal de 30 µl/min. La inyección inicial de E2 muestra la unión a EGFR en la superficie del chip. Una segunda inyección de E2 mezclado con una cantidad igual de cetuximab, panitumumab o nimotuzumab no muestra competición por la unión de anticuerpos a EGFR por E2 (Figura 26A).

Se utilizó un análisis de resonancia de plasmón superficial (BIAcore) para demostrar el encaje simultáneo de EGFR-Fc capturado e IGF1R en fase de solución por agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3. EGFR-Fc humano recombinante (aa 1-645 del dominio extracelular de EGFR humano fusionado a Fc humana) se adquirió en R&D Systems (Minneapolis, MN). IGF1R recombinante (aa 1-932 del propéptido IGF1R humano, escindido proteolíticamente y unido por enlaces disulfuro) se adquirió en R&D Systems (Minneapolis, MN). Para demostrar el encaje simultáneo, se inmovilizó IgG antihumana en celdas de flujo 1 y 2 de un chip CM5 siguiendo las recomendaciones del fabricante (GE Healthcare, Piscataway, NJ). EGFR-Fc (50 nM) se capturó en una celda de flujo de 2 a 10 µl/min durante 2 minutos. La unión de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 a EGFR-Fc se consiguió inyectando muestras de proteína basadas en ¹⁰F_n3 (100 nM) sobre las dos celdas de flujo a 10 µl/min durante 2 minutos. El encaje simultáneo de EGFR-Fc e IGF1R se sondó por inyección posterior de IGF1R (0, 100 nM) sobre las dos celdas de flujo a 30 µl/min durante 2 minutos. La disociación del complejo se monitorizó durante 300 segundos. Se usaron dos segundas inyecciones de MgCl₂ 3 M para la regeneración del complejo unido de la superficie de IgG anti-humana. Para solapar los sensogramas y retirar los picos de aire se utilizó Biacore T100 Evaluation Software, Versión 2.0.1 (GE healthcare/Biacore). Como se muestra en la Figura 26B, los dos dominios del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 son funcionales y pueden unirse a EGFR-Fc e IGF1R simultáneamente.

La especificidad de unión de E2-GS10-I1 pegilado a receptores de la familia HER se evaluó por Biacore como se describe en el Ejemplo 5. Se capturaron HER-2-Fc, HER-3-Fc y HER-4-Fc (R&D Systems) en la superficie del chip CM5 con IgG anti-humana. E2-GS10-I1 pegilado no mostró ninguna unión perfectible a otros miembros de la familia HER en condiciones en las que se observó una unión sólida para EGFR-Fc (HER-1) (Tabla 20).

Tabla 20. Afinidad de unión de E2-GS10-I1 pegilado a dominios extracelulares de la familia HER de receptores.

Nombre	EGFR-Fc K _D , nM*	HER-2-Fc K _D , nM	HER-3-Fc K _D , nM	HER-4-Fc K _D , nM
E2-GS10-I1 pegilado	10,1	> 1000	>1 000	> 1000

Ejemplo 28: Medición de biomarcadores en plasma

Se midieron los niveles de biomarcadores TGFα y mIGF1 solubles en plasma de ratón al final de estudios de xenoinjerto o en ratones que no llevaban tumores a diversos tiempos después del tratamiento. Se obtuvo sangre por punción cardíaca terminal en tubos que contenían EDTA como anticoagulante. Se preparó plasma por centrifugación de la sangre a 1300 xg durante 10 minutos a 4 grados C y retirando el sobrenadante clarificado a un tubo separado. Los niveles de TGFα se midieron en 0,1 ml de plasma, los niveles de mIGF1 se midieron en 0,02 ml de plasma con un ensayo ELISA como recomienda el fabricante (R&D Systems, Minneapolis, MN). Los niveles plasmáticos de TGFα estaban elevados en los ratones tratados con I1-GS10-E5 pegilado o el agente de unión a EGFR monoespecífico E5 pegilado pero sin cetuximab (Figura 27A-C). El TGFα pudo secretarse del tumor humano o puede representar TGFα de ratón endógeno. Debido a la alta homología entre TGFα humano y de ratón (identidad de aminoácidos del 93 %) el ELISA puede presentar reacción cruzada con TGFα de ratón. Además, el TGFα humano secretado por el tumor implantado puede unirse al EGFR de ratón. Como tanto I1-GS10-E5 pegilado como E5 pegilado pueden unirse a EGFR humano y de ratón, todos los sitios de unión de EGFR del hospedador y del tumor están bloqueados por estos agentes de unión basados en ¹⁰F_n3, mientras que el cetuximab no se une a EGFR de ratón. Para determinar si estos agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 producen aumentos en el TGFα de ratón endógeno y si el ELISA presenta reacciones cruzadas con TGFα de ratón, a ratones desnudos que no tenían tumores se les dosificó con I1-GS10-E5 pegilado a 100 mg/kg y se tomaron muestras plasmáticas 4, 24, 48 y 72 horas después de la dosificación. De hecho, se observaron aumentos en el TGFα de ratón que persistieron pasadas

72 horas (Figura 28A). También se ensayaron muestras plasmáticas de ratones sin tumores con respecto a mIGF1 con un ELISA específico de ratón y también se observaron aumentos en este ligando (Figura 28B).

Ejemplo 29: Resultados de estudios de xenoinjerto de tumor humano *in vivo* para diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3

Se evaluaron varios agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 en un estudio comparativo de NSCLC H292 (procedimientos descritos en el Ejemplo 12) a una dosis menor que la usada previamente de forma que pudieron averiguarse las diferencias en la actividad relativa. Se comparó la eficacia de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 E2-GS10-I1 pegilado, E4-GS10-I1 pegilado, I1-GS10-E5 pegilado, I1-GS10-E85 pegilado, I1-GS10-E4 pegilado, I1-GS10-E105 pegilado a una sola dosis de 0,625 mg/ratón y panitumumab a dos dosis (1 mg/ratón y 0,1 mg/ratón).

Las dos dosis de panitumumab y todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 evaluados en este estudio fueron activos por un punto final de inhibición del crecimiento tumoral (TGI). Durante la fase de dosificación, E4-GS10-I1 pegilado, I1-GS10-E5 pegilado, I1-GS10-E4 pegilado y panitumumab produjeron regresión tumoral (Tabla 21, valores de TGI mayores del 100 %) mientras que E2-GS10-I1 pegilado, I1-GS10-E85 pegilado e I1-GS10-E105 pegilado produjeron inhibición del crecimiento tumoral (Tabla 21, valores de TGI hasta el 100 %). Las diferencias en actividad fueron estadísticamente significativas cuando se compararon con el grupo de control. Todos los tratamientos fueron bien tolerados sin muertes relacionadas con el tratamiento o una pérdida de peso excesiva durante el transcurso del estudio. La comparación de la eficacia de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 y panitumumab se presentan en la Tabla 21 mostrada a continuación y en la Figura 29. En la Figura 29A, las mediciones hasta el día 43 muestran el patrón de extensión de los tumores después de cesar la dosificación. La Figura 29B muestra las mediciones hasta el día 27 y el eje y se amplía para ilustrar las diferencias relativas en actividad entre los grupos de tratamiento.

Tabla 21. Actividad antitumoral *in vivo* en el estudio de NSCLC H292

Grupo	Compuesto	Programa, Vía	Dosis (mg/kg)	Cambio de peso MEDIO (g)	%TGI	valor de p para %TGI	Resultado por %TGI
1	Control (sin tratar)	---	---	3,36	---	1,0	---
2	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	5,19	107	0,0023	A
3	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	5,9	105	0,0029	A
4	E2-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	-1,4	93	0,0067	A
5	E4-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	-0,23	105	0,0023	A
6	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	-2,92	103	0,0033	A
7	I1-GS10-E85 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	1,08	86	0,0114	A
8	I1-GS10-E4 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	-1,21	103	0,0034	A
9	I1-GS10-E105 pegilado	TIWX3;6 ip ^a	0,625 mg/ratón	-1,54	95	0,0035	A

^a El vehículo era solución salina tamponada con fosfato. Las abreviaturas usadas son las siguientes: ip, vía intraperitoneal; %TGI, % relativo de inhibición del crecimiento tumoral calculado como $\%TGI = [(C_t - T_t) / (C_t - C_0)] \times 100$ donde C_t = peso medio del tumor de ratones de control a tiempo t en días después del implante del tumor, T_t = peso medio del tumor de ratones tratados a tiempo t, C_0 = peso medio del tumor de ratones de control a tiempo 0. El valor de %TGI se calculó en dos puntos como la inhibición media del Día 20, Día 24 y Día 27. Resultado, un régimen de tratamiento se considera activo si producía un valor de %TGI estadísticamente significativo > 50 %; q3dx5;6, el compuesto se administró cada tres días para seis dosis empezando el sexto día después del implante de tumor; 6 on/1 off; 6, el compuesto se administró una vez al día durante 6 días y después no hubo tratamiento durante 1 día y este régimen empezó el sexto día después del implante del tumor. Los valores de p se calcularon el Día 20 con respecto al grupo de control en un análisis de muestras emparejadas de dos colas con 8 mediciones por grupo.

Además se realizaron estudios *in vivo* con los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰Fn3 seleccionados, en diversos modelos de xenoinjerto usando los métodos descritos en el Ejemplo 12. A continuación se proporciona una descripción de los diversos modelos de xenoinjerto: H292 es un carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC) y se describe con más detalle en el Ejemplo 12; el carcinoma de mama MCF7r se describe en el Ejemplo 14; y el carcinoma de colon GEO se describe en el Ejemplo 15. El carcinoma de colon humano DiFi expresa altos niveles de

EGFR activado y también expresa IGFR; RH41 es una línea celular de rhabdomyosarcoma pediátrica que se sabe que se dirige predominantemente por la señalización de IGFR (Huang F, y col. ((2009)) The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS-536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors. Cancer Res. 69: 161-170) y por lo tanto no es sensible al bloqueo de EGFR; Cal27 es un carcinoma de cabeza y cuello humano que expresa altos niveles de EGFR y niveles moderados de IGFR; BxPC3 es un carcinoma pancreático humano; y H441 es un NSCLC.

La comparación de la eficacia de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 se presenta en la Tabla 22. En estos estudios de eficacia, todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 mostraron una actividad equivalente al panitumumab y todos los tratamientos pudieron provocar la regresión de tumores H292 por debajo de su tamaño de partida como se indica por valores de %TGI mayores del 100 %. En el estudio DiFi, el panitumumab produjo la regresión de tumores a la dosis de 1 mg/ratón y fue activo a la dosis de 0,1 mg/ratón mientras que todos los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 fueron inactivos aunque el I1-GS10-E5 pegilado mostró alguna inhibición del crecimiento tumoral (TGI = 43,8 %). En el estudio de RH41, el panitumumab no era activo a ninguna dosis, la construcción de E2-pegilado no era activa mientras que los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 y la construcción de I1-pegilado eran activos. La Figura 32 muestra la eficacia antitumoral en el modelo de RH41 para una construcción representativa E2-GS10-I1 pegilado (datos mostrados también en la Tabla 23). En el estudio de Cal27 del panitumumab produjo la regresión de los tumores a la dosis de 1 mg/ratón y fue activo a la dosis de 0,1 mg/ratón, pero entre los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 solo fue activa la construcción de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 I1-GS10-E5 pegilado.

Los resultados de los estudios de xenoinjerto de tumor humano con I1-GS10-E5 pegilado y los componentes individuales I1 y E5 diseñados para evaluar la sinergia se presentan en la Tabla 23. Estos estudios de combinación (sinergia) se estructuraron de tal forma que se incluyeron las piezas individuales de los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 (es decir, versiones pegiladas mono-específicas de IGFR y EGFR) de forma que pudieran discernirse los efectos antitumorales más allá de la contribución de los extremos aislados. En el estudio de MCF7r, I1 pegilado no era activo mientras que los clones de E5 pegilado, (E5 pegilado + I1 pegilado) e I1-GS10-E5 pegilado eran activos y presentaban una actividad similar, lo que significa que toda la actividad antitumoral probablemente procede de la inhibición de EGFR y el bloqueo de la ruta de IGFR no proporcionaba ninguna mejora. El cetuximab producía la regresión de los tumores a la dosis de 1 mg/ratón y no era activo a la dosis de 0,1 mg/ratón. BMS-754807 tampoco era activo, demostrando que el bloqueo de la ruta de IGFR con un inhibidor de pequeña molécula no producía eficacia en este modelo.

En el estudio de BxPC3, I1 pegilado no era activo mientras que los clones de E5 pegilado y (E5 pegilado + I1 pegilado) eran activos (TGI = 61,2 % y 68,8 %, respectivamente). El clon I1-GS10-E5 pegilado era más activo (TGI = 78 %) que las piezas individuales de las que está hecho y la diferencia era estadísticamente significativa mediante un ensayo t de muestras emparejadas de dos colas, lo que demuestra que tiene una actividad sinérgica en este modelo. El cetuximab era activo a todas las dosis estudiadas, pero la adición en la inhibición de IGFR por combinación con el I1-pegilado no produjo sinergia.

En el estudio GEO, I1 pegilado no era activo mientras que el E5 pegilado y los clones (E5 pegilado + I1 pegilado) e I1-GS10-E5 pegilado eran activos (TGI = 83,5 %, 92,1 y 92,1 %, respectivamente). Aunque puede haber alguna mejora proporcionada por la combinación de la inhibición de EGFR e IGFR conjuntamente en este modelo, la diferencia no fue significativamente mejor que la del E5 pegilado por sí mismo. El cetuximab era activo a las dos dosis estudiadas, pero la adición en la inhibición de IGFR por combinación con el I1-pegilado no produjo sinergia.

En el estudio H441, I1 pegilado y E5 pegilado no eran activos por sí mismos pero (E5 pegilado + I1 pegilado) era activo (TGI = 54,5 %). El clon de I1-GS10-E5 pegilado era más activo (TGI = 69,2 %) que las piezas individuales de las que está hecho, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas, lo que demuestra que proporciona mayor actividad pero no sinergia en este modelo. El cetuximab era activo a la dosis de 1 mg/ratón y no era activo a la dosis de 0,1mg/ratón. La adición en la inhibición de IGFR por combinación con I1-pegilado no produjo ninguna mejora en este modelo.

Tabla 22. Resultados *in vivo* de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3

Grupo	Compuesto	Programa	Dosis (mg/kg) ^a	Cambio de peso MEDIO (g)	%TGI	valor de p para %TGI	Resultado por %TGI
Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de H292							
1	Control (sin tratar)	---	---	5,7	---	1,0	---
2	panitumumab	Q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	5,0	104	0,0006	A
3	panitumumab	Q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	1,5	102	0,0005	A
4	E4-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-4,86	105	0,0004	A
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-10,0	102	0,0006	A
6	I1-GS10-E4 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-1,41	105	0,0005	A

Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de DiFi							
1	Control (sin tratar)	---	---	-0,5	---	1,0	---
2	panitumumab	Q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	5,3	109,7	0,006	A
3	panitumumab	Q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	2,6	99,9	0,005	A
4	E4-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6	3 mg/ratón	-10,8	-1,1	0,815	I
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;6	3 mg/ratón	-16,4	43,8	0,310	I
6	I1-GS10-E4 pegilado	TIWX3;6	3 mg/ratón	-8,5	1,4	0,977	I
Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de RH41							
1	Control (sin tratar)	---	---	7,2	---	1,0	---
2	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	10,7	16,5	0,721	I
3	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	8,6	38,4	0,563	I
4	E4-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6	2,5 mg/ratón	-5,3	72,7	0,02	A
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;6	2,5 mg/ratón	-7,8	68	0,019	A
6	I1-GS10-E4 pegilado	TIWX3;6	2,5 mg/ratón	-2,9	64,5	0,018	A
7	Control (sin tratar)	---	---	12,3	---	1,0	---
8	E2-GS10-I1 pegilado	TIWX3;18	2,5 mg/ratón	-1,8	58,6	0,044	A
9	E2-pegilado	TIWX3;18	1,25 mg/ratón	5,9	20,2	0,530	I
10	I1 pegilado	TIWX3;18	1,25 mg/ratón	7,1	58,6	0,025	A
Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de Cal27							
1	Control (sin tratar)	---	---	9,4	---	1,0	---
2	Panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	1 mg/ratón	6,1	109,8	0,0006	A
3	panitumumab	q3dx5;6 ip ^a	0,1 mg/ratón	5,8	72,9	0,003	A
4	E4-GS10-I1 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-1,2	-11,4	0,587	I
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-11,6	57,6	0,037	A
6	I1-GS10-E4 pegilado	TIWX3;6	2 mg/ratón	-2,2	-9,2	0,177	I

^a El vehículo era solución salina tamponada con fosfato para todos los tratamientos. Las abreviaturas usadas son las siguientes: ip, vía intraperitoneal; po, vía oral; %TGI, % de inhibición del crecimiento tumoral relativo calculado como $\%TGI = [(Ct - Tt) / (Ct - C0)] \times 100$ donde Ct = peso medio del tumor de ratones de control a tiempo t en días después del implante del tumor, Tt = peso medio del tumor de ratones tratados a tiempo t, C0 = peso medio del tumor de ratones de control a tiempo 0. El valor de %TGI se calculó a dos puntos como inhibición media el Día 19 y 23 para H292, Día 39 y 41 para DiFi, Día 34 y 37 para RH41 para los grupos 1-6 y Día 35, 36 y 39 para los grupos 7-10, Día 18 y 20 para Cal27. Resultado, un régimen de tratamiento se consideró activo si producía un valor de %TGI estadísticamente significativo >50 %; q3dx5;6, el compuesto se administró cada tres días durante seis dosis empezando el sexto día después del implante del tumor; TIWX3;6, el compuesto se administró tres veces por semana durante tres semanas y este régimen empezó el sexto día después del implante del tumor. Los valores de p se calcularon con respecto al grupo de control en un análisis de muestras emparejadas de dos colas con 8 mediciones por grupo el Día 23 para H292, el Día 39 para DiFi, Día 37 para RH41 para los grupos 1-6, el Día 39 para los grupos 7-10 y el Día 20 para Cal27.

Tabla 23. Resumen de experimentos *in vivo* con agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 y comparadores

Grupo	Compuesto	Programa	Dosis (mg/kg) ^a	Cambio de peso MEDIO (g)	%TGI	valor de p para %TGI	Resultado por %TGI
Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de MCF7r							
1	Control (sin tratar)	---	---	6,1	---	1,0	---
2	I1 pegilado ^a	TIWX3;7	50 mg/kg, ip	17,1	-40,8	0,195	I
3	E5 pegilado ^a	TIWX3;7	50 mg/kg, ip	5,1	75,8	0,007	A
4	E5 pegilado ^a + I1 pegilado ^a	TIWX3;7	50 mg/kg, ip	-3,0	81,8	<0,0001	A
5	I1-GS10-E5 pegilado ^a	TIWX3;7	100mg/kg, ip	-4,5	78	0,009	A
6	cetuximab ^a	Q3DX5;7	1 mg/ratón, ip	11,7	105,4	0,0009	A
7	cetuximab ^a	Q3DX5;7	0,1 mg/ratón, ip	7,5	34,3	0,031	I
8	BMS-754807 ^b	QDX14;7	50 mg/kg, po	-4,0	44,5	0,146	I
Actividad antitumoral <i>in vivo</i> en el estudio de BxPC3							
1	Control (sin tratar)	---	---	3,1	---	1,0	---
2	I1 pegilado	TIWX3;9	50mg/kg, ip	4,3	14,3	0,315	I
3	E5 pegilado	TIWX3;9	50mg/kg, ip	-5,3	61,2	0,0003	A

4	E5 pegilado + I1 pegilado	TIWX3;9	50mg/kg, ip	-4,9	68,8	0,0019	A
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;9	100mg/kg, ip	-14,0	78,0	0,0002	A
6	cetuximab	Q3DX5;9	1 mg/ratón, ip	5,2	62,6	0,0026	A
7	cetuximab	Q3DX5;9	0,25 mg/ratón, ip	2,5	62,8	0,0005	A
8	cetuximab +I1 pegilado	Q3DX5;9 TIWX3;9	1 mg/ratón, ip 50mg/kg, ip	3,6	62,1	0,0005	A
Actividad antitumoral in vivo en el estudio de GEO							
1	Control (sin tratar)	---	---	7,5	---	1,0	---
2	I1 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	-7,2	26,8	0,594	I
3	E5 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	9,7	83,5	0,0028	A
4	E5 pegilado + I1 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	5,4	92,1	0,0005	A
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;9	100 mg/kg, ip	-7,3	92,1	0,0006	A
6	cetuximab	Q3DX5;9	1 mg/ratón, ip	7,7	91,8	0,0008	A
7	cetuximab	Q3DX5;9	0,25 mg/ratón, ip	7,8	92,0	0,0007	A
8	cetuximab + I1 pegilado	Q3DX5;9 TIWX3;9	1 mg/ratón, ip 50 mg/kg, ip	7,1	91,3	0,0006	A
Actividad antitumoral in vivo en el estudio de H441							
1	Control (sin tratar)	---	---	12,4	---	1,0	---
2	I1 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	11,5	30,8	0,701	I
3	E5 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	-8,8	43,1	0,292	I
4	E5 pegilado + I1 pegilado	TIWX3;9	50 mg/kg, ip	-0,8	54,5	0,011	A
5	I1-GS10-E5 pegilado	TIWX3;9	100 mg/kg, ip	-3,9	69,2	0,022	A
6	cetuximab	Q3DX5;9	1 mg/ratón, ip	12,6	65,2	0,002	A
7	cetuximab	Q3DX5;9	0,25 mg/ratón, ip	13,7	43,9	0,110	I
8	cetuximab +I1 pegilado	Q3DX5;9 TIWX3;9	1 mg/ratón, ip 50 mg/kg, ip	10,2	66,7	0,060	I

^a El vehículo fue solución salina tamponada con fosfato para todos los tratamientos. Las abreviaturas usadas son las siguientes: ip, vía intraperitoneal; po, vía oral; %TGI, % de inhibición del crecimiento tumoral relativo calculado como $\%TGI = [(Ct-Tt)/(Ct-C0)] \times 100$ donde Ct = peso medio de ratones de control a tiempo t en días después del implante del tumor, Tt = peso medio del tumor de ratones tratados a tiempo t, C0 = peso medio del tumor de ratones de control a tiempo 0. El valor de %TGI se calculó a dos puntos como inhibición media el Día 22 y 26 para MCF7r, el Día 23 y 27 para BxPC3, el Día 29 y 31 para GEO y el Día 17 para H441. Resultado, un régimen de tratamiento se consideró activo si producía un valor de %TGI estadísticamente significativo > 50 %; q3dx5;6, el compuesto se administró cada tres días durante seis dosis empezando el sexto día después del implante del tumor; TIWX3;6, el compuesto se administró tres veces por semana durante tres semanas y este régimen empezó el sexto día después del implante del tumor. Los valores de p se calcularon con respecto al grupo de control en un análisis de muestras emparejadas de dos colas con 8 mediciones por grupo el Día 26 para MCF7r, el Día 27 para BxPC3, el Día 29 para GEO y el Día 17 para RH41.

Ejemplo 30: Perfil farmacocinética de diversos agente de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 en ratones

- 5 Los perfiles farmacocinéticos del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 pegilado, E2-GS10-I1, se evaluaron en ratones por inyección intraperitoneal. Tres ratones desnudos por grupo de dosificación se dosificaron con E2-GS10-I1, formulado en PBS, a 10 y 100 mg/kg, ip y se recogieron muestras plasmáticas en solución de citrato fosfato y dextrosa antes de la dosificación, y 0,5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 144 y 168 horas después de la dosificación. En las muestras plasmáticas se evaluaron los niveles de agente de unión basado en F_n3 E2-GS10-I1 pegilado usando un ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) cuantitativo desarrollado para detectar y cuantificar el agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 pegilado en muestras de plasma. En este ensayo, un anticuerpo monoclonal de ratón con especificidad por la región de unión a EGFR se adsorbió en placas Meso Scale Discovery durante una noche a 4 °C para permitir la captura del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3 en las muestras plasmáticas. Las muestras plasmáticas se añadieron a las placas y se incubaron a 22 °C durante 1 hora. El agente de unión a E/I basado en
- 10

¹⁰F_n3 pegilado capturado se detectó por un anticuerpo policlonal de conejo específico para la región de armazón del agente de unión a E/I basado en ¹⁰F_n3, mezclado con un anticuerpo de cabra anti-conejo unido con un marcador SULFO-TAG. Después de un lavado para retirar el reactivo SULFO-TAG no unido, se añadió un tampón de lectura y se usó la detección ECL. El nivel de E2-GS10-I1 pegilado en muestras plasmáticas se calculó basándose en la comparación con un ajuste de 4 parámetros de una curva patrón del agente de unión basado en F_n3 E2-GS10-I1 pegilado.

Los ratones que recibieron 10 o 100 mg/kg por vía intraperitoneal (ip) de E2-GS10-I1 pegilado produjeron niveles máximos de aproximadamente 200 y 1700 µg/ml, respectivamente, indicando una farmacocinética proporcional a la dosis (Figura 30). Los parámetros farmacocinéticos para la Figura 30 se calcularon de una forma similar a los descritos en el párrafo presentado más adelante (obsérvese que "T_{1/2}" es intercambiable con "HL_lambda_z" y AUC es intercambiable con "AUCINF_obs"). La semivida del E2-GS10-I1 pegilado en ratones fue de 15,75 ± 1,52 horas (Figura 30). Basándose en estos parámetros farmacocinéticos, la administración de 100 mg/kg tres veces por semana (TIW) en estudios de xenoinjerto de tumores humanos pudo mantener niveles de fármaco de 10 a 100 veces mayores que el valor de CI₅₀ *in vitro*.

Se realizaron experimentos farmacocinéticos adicionales sobre varios agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados, donde a ratones se les administraron 10 o 100 mg/kg por vía intraperitoneal (ip) y, en el caso del I1-GS10-E5 pegilado, 10 o 64 mg/kg por vía subcutánea (sc), se recogió plasma y se analizó como se ha descrito anteriormente para medir los niveles de agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados. Los parámetros farmacocinéticos de estos diversos agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 se obtuvieron por análisis no compartimental de datos de concentración plasmática (suero) frente al tiempo. Se usó un software WinNonlin (versión 5.1, Pharsight Corp. Mountain View CA) para calcular la semivida terminal (HL_lambda_z), la concentración máxima observada (C_{max}), el área bajo la curva de este tiempo cero extrapolado al infinito (AUCINF_obs), el aclaramiento (CL_F_obs), el volumen de distribución basado en la fase terminal (V_{z_F_obs}) y el tiempo de residencia media extrapolado al infinito (MRTINF_obs). Los resultados demostraron que la vida media para los agentes de unión a E/I basados en ¹⁰F_n3 pegilados estaba comprendida entre 12,1-20,9 horas, como se muestra en la Figura 44 y en la Figura 31.

Ejemplo 31: Farmacodinámica

Se tomaron muestras a partir de los modelos de xenoinjerto H292 y DiFi descritos en la Tabla 22 al final del estudio y se procesaron como se indica en la sección de *Medición de Puntos Finales de Farmacodinámica en tumores* en el Ejemplo 12 para el análisis de los niveles totales de proteína EGFR e IGFR y EGFR e IGFR fosforilado. Los efectos diana de I1-GS10-E5 pegilado y panitumumab se evaluaron por inmunotransferencia como se describe en el Ejemplo 11. En la Figura 33A, los niveles de EGFR, pEGFR e IGFR totales fueron menores en los tumores tratados con I1-GS10-E5 pegilado que en los tumores no tratados al final del modelo de xenoinjerto de DiFi. En la Figura 33B, los niveles de pEGFR fueron menores en los tumores tratados con panitumumab e I1-GS10-E5-pegilado. Los niveles de EGFR total fueron menores solo los tumores tratados con I1-GS10-E5-pegilado, pero no en los tumores tratados con panitumumab. Los niveles de IGFR totales fueron menores en tumores tratados con I1-GS10-E5-pegilado y en un tumor tratado con panitumumab, pero no en el otro. La cantidad de pIGFR en estos modelos fue demasiado baja para detectar diferencias después del tratamiento. Se sondaron inmunotransferencias con GAPDH para demostrar la carga igual de proteína.

Ejemplo 32: Optimización de agentes de unión a EGFR basados en ¹⁰F_n3 y Análisis de la Secuencia Consenso

El agente de unión basado en ¹⁰F_n3 679F09 (como se describe en el documento PCT WO 2009/102421) (Figura 34) se identificó como un agente de unión a la proteína de fusión ectodominio de EGFR-Fc (R&D Systems). La actividad de unión se seleccionó usando una perla recubierta con EGFR-Fc y agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 acoplados a su secuencia codificante de ácido nucleico (véase, por ejemplo, Xu y col., Directed Evolution of High-Affinity Antibody Mimics Using mRNA Display, Chem. Biol. 9: 933-942 (2002)). También se identificaron variantes más potentes del agente de unión a EGFR parental 679F09 que tenían alteraciones en las secuencias de aminoácidos en los bucles BC, DE y FG.

Análisis de Secuencia I: Todos los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 seleccionados para la unión de alta afinidad a EGFR

Para revelar los patrones de secuencia que definían una fuerte afinidad por EGFR, todas las secuencias de unión a EGFR únicas (1044) se analizaron usando varios métodos. En primer lugar, las secuencias se analizaron por la frecuencia de aminoácidos en cada posición en los bucles (Figuras 35-38). Solo se analizaron secuencias únicas para cada bucle.

A partir del análisis de secuencia anterior, se definieron los siguientes motivos de secuencia amplios:

Motivo de Secuencia N° 1

- (a) Bucle BC: "YQ" en las posiciones 7-8 (es decir, correspondiente a las posiciones 29 y 30 de la SEC ID N°: 1)
- 5 (b) Bucle DE: resto alifático ("V/I/L/M/A") en posición 3 (es decir correspondiente a la posición 54 de la SEC ID N°: 1)
- (c) Bucle FG: "D/N" en posición 1 (es decir correspondiente a la posición 77 de la SEC ID N°: 1)

10 Las 1044 secuencias analizadas, excepto una, siguen el patrón de secuencia de bucle FG (c). De todas las secuencias únicas analizadas, el 90 % sigue en el patrón (a) para el bucle BC, y el 95 % sigue en el patrón (b) para el bucle DE. Todas las secuencias analizadas, excepto cuatro, siguen al menos dos de los tres patrones anteriores. Además, el bucle FG de quince aminoácidos de longitud es una característica de secuencia destacable.

15 Además del Motivo de Secuencia N° 1 amplio definido anteriormente, los datos de las Figuras 35-38 se usaron para definir un segundo motivo de secuencia basado en los restos dominantes en cada posición. En este motivo se incluyeron restos si la suma de los 3 aminoácidos más frecuentes tenía una frecuencia mayor del 50 %.

Motivo de Secuencia N° 2

- 20 (a) Bucle BC: XXXXXYQ (igual que el Motivo N° 1), donde X es cualquier aminoácido
- (b) Bucle DE: (G/Y/H)(D/M/G)(V/L/I)X, donde X es cualquier aminoácido
- (c) Bucle FG, 10 aminoácidos de longitud:
(D/N)(Y/M)(Y/A/M)(Y/H/F)(K/Q/V)(E/P/R)(Y/T/K)X(E/Y/Q)(Y/G/H),
donde X es cualquier aminoácido
- 25 (d) Bucle FG, 15 aminoácidos de longitud:
D(Y/F/W)(Y/F/K)(N/D/P)(P/H/L)(A/T/V)(T/D/S)(H/Y/G)(E/P/V)(Y/H)(T/K/I)(Y/F)(H/N/Q)(T/Q/E)(T/S/I)

30 Los métodos de análisis usados para definir los Motivos de Secuencia N° 1 y N° 2 evalúan cada posición de resto dentro de un bucle por separado. Para revelar cualquier motivo de secuencia que abarcara múltiples restos dentro de un bucle, los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 se sometieron a un análisis adicional. En este análisis, las secuencias del bucle se alinearon usando ClustalW (Thompson JD y col. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Research* 22: 4673–4680, 1994). A partir de este alineamiento, se agruparon familias de secuencias usando inspección manual. Para los bucles BC y DE, se observaron patrones de secuencias similares a los Motivos de Secuencia N° 1 y N° 2. Sin embargo, pudieron definirse motivos de secuencia adicionales para los bucles FG de 10 y 15 aminoácidos de longitud.

Motivo de Secuencia N° 3

- 40 (a) Bucle FG , 10 aminoácidos de longitud
- (1) DY(A/Y)GKPYXEY, donde X es cualquier aminoácido
- (2) DY(A/Y)Y(K/R/Q/T)PYXEY, donde X es cualquier aminoácido
- (3) (D/N)Y(A/Y)(Y/F)(K/R/Q/T)EYXE(Y/H), donde X es cualquier aminoácido
- 45 (4) DYY(H/Y)X(R/K)X(E/T)YX, donde X es cualquier aminoácido
- (5) DYY(H/Y)(K/H/Q)(R/K)T(E/T)Y(G/P)
- (6) (D/N)MMHV(E/D)YXEY, donde X es cualquier aminoácido
- (7) DYMXXYXEY (igual que el bucle FG de 679F09), donde X es cualquier aminoácido
- (8) D(M/Y)YHX(K/R)X(V/I/L/M)YG, donde X es cualquier aminoácido
- 50 (b) Bucle FG , 15 aminoácidos de longitud
- (9) D(Y/F)(Y/F)NPXTHEYXYXXX, donde X es cualquier aminoácido
- (10) D(Y/F)(Y/F)D(P/L)X(T/S)HXYXYXXX, donde X es cualquier aminoácido
- 55 (11) D(Y/F)(K/R)PHXDGP(H/T/I)YXE(S/Y), donde X es cualquier aminoácido

Análisis de Secuencia II: Agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 que muestran una inhibición más potente de la fosforilación de EGFR

60 Se realizó otro análisis de secuencia total sobre la subserie de agentes de unión basados en ¹⁰F_n3 que mostraban la actividad más potente en un ensayo basado en células (en lugar del Análisis de Secuencia I, que se realizó en todos los agentes de unión seleccionados para la unión de alta afinidad a EGFR por medio por Profusión). Como muchos de los agentes de unión solo se procesaban a través de ensayos basados en células de un solo punto, en este análisis se incluyeron los agentes de unión que mostraron una inhibición mayor del 75 % de la fosforilación de EGFR

65 a una concentración fija de 100 nM. El porcentaje de inhibición a una concentración dada está relacionado con el valor de CI50 por: % de inhibición = 100 x concentración/(concentración + CI50).

Normalmente, CI50 se calcula ajustando los datos para el % de inhibición a diversas concentraciones. Sin embargo, dado que solo se dispone de un solo punto de datos para cada agente de unión, no es apropiado usar este solo punto de datos para calcular un valor de CI50. Por lo tanto, el porcentaje de inhibición de la señalización de EGFR en un solo punto de concentración se usó como aproximación de la potencia del agente de unión. Aunque un agente de unión puede mostrar una inhibición del 75 % a una concentración de 100 nM, el aumento de la concentración permitirá al clon mostrar una inhibición del 100 % a una mayor concentración. El % de inhibición está relacionado inversamente con el valor de CI50; es decir, cuanto mayor es el % de inhibición menor es el valor de CI50 y más potente será el agente de unión. Si un agente de unión mostró una inhibición del 75 % a una concentración de 100 nM, se considera que es un agente de unión "potente" para los fines del Análisis de Secuencia II. Sin embargo, los agentes de unión que mostraron una inhibición menor del 75 % a una concentración 100 nM en su mayor parte aún se unen a EGFR y tienen un efecto sobre la señalización de EGFR. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal anti-EGFR Nimotuzumab (Friedlander E y col. ErbB-directed immunotherapy: antibodies in current practice and promising new agents. *Immunol Lett* **116**: 126–140, 2008) actualmente se está desarrollando como agente terapéutico, pero muestra una inhibición <5 % a una concentración 100 nM en el ensayo de fosforilación de EGFR (datos no mostrados). Las secuencias de todos los agentes de unión "potentes" ensayados y su % de inhibición de la fosforilación de EGFR a una concentración 100 nM se muestran en la Figura 45.

El número total de agentes de unión únicos basados en ¹⁰F_n3 que mostró una inhibición >75 % a una concentración 100 nM fue 111. Como anteriormente, las secuencias primero se analizaron por la frecuencia de aminoácidos en cada posición en los bucles (Figuras 39-42). Como estos agentes de unión son una subserie de todos los agentes de unión seleccionados por unión de alta afinidad a EGFR durante la Profusión, también siguen el Motivo de Secuencia N° 1 (véase anteriormente). Todas las secuencias "potentes" analizadas siguen el patrón de secuencias del bucle FG ("D/N" en posición 1). De todas las secuencias "potentes" únicas analizadas, el 93 % sigue el patrón para el bucle BC ("YQ" en las posiciones 7-8), y el 98 % siguen el patrón para el bucle DE (resto alifático ("V/I/L/M/A") en posición 3). Todas las secuencias "potentes" analizadas siguen al menos dos de los tres patrones del Motivo de Secuencia N° 1.

Debe destacarse que el bucle FG de 15 aminoácidos de longitud también parece estar muy representado en la mayoría de los agentes de unión "potentes". Aunque el bucle FG de 15 aminoácidos de longitud representa solo el 55 % de todos los agentes de unión seleccionados para la unión de alta afinidad a EGFR (Análisis de Secuencia I), el bucle FG de 15 aminoácidos representa un 86 % de los agentes de unión con inhibición > 50 % de la fosforilación de EGFR a una concentración 100 nM, y el 91 % de los agentes de unión con inhibición > 75 % (agentes de unión "potentes" en el Análisis de Secuencia II). Por lo tanto, el bucle FG de más 15 aminoácidos de longitud parece ser un patrón de secuencia asociado con una mayor potencia.

De las 111 secuencias "potentes" analizadas, solo 10 contienen bucles FG de 10 aminoácidos de longitud, y 6 son únicas. Por lo tanto, un solo motivo de secuencia puede incluir todas las secuencias de bucle FG de 10 aminoácidos "potentes". El Motivo de Secuencia N° 4 se definió basándose en estas 6 secuencias.

Motivo de Secuencia N° 4

Bucle FG , 10-aminoácidos de longitud, agentes de unión "potentes"

(D/N)(M/Y)(M/A/W)(H/F/Y)(V/K)EY(A/Q/R/S/T)E(Y/H/D)

El análisis de secuencia de los agentes de unión "potentes" con bucle FG de 15 aminoácidos también esclareció adicionalmente las posiciones de restos que estaban más conservadas, permitiendo que se definiera el Motivo de Secuencia N° 5. Un "X" en este motivo de secuencia denota posiciones en las que no hay tres aminoácidos dominantes.

Motivo de Secuencia N° 5

Bucle FG , 15 aminoácidos de longitud agentes de unión "potentes"

D(Y/F/W)(Y/F/K)(N/P/D)(P/H/L)X(T/D/S)(H/G/Y)(E/P/Y)(Y/H)XYXXX, donde X es cualquier aminoácido

Todos los agentes de unión a EGFR que se analizaron son descendientes del 679F09 parental y constituyen una "familia" de secuencia, es decir, están relacionados en secuencia de acuerdo con los motivos de secuencia mencionados anteriormente. Diversos miembros de la familia de agentes de unión 679F09 pueden tolerar una mutación de armazón T51I y retienen la actividad de unión. Por lo tanto, una mutación de armazón T51I podría combinarse con cualquiera de los motivos de secuencia mencionados anteriormente para producir también un agente de unión con unión de alta afinidad a EGFR.

Finalmente, debe indicarse que los aminoácidos con propiedades similares a menudo pueden sustituirse en secuencias de proteínas con un efecto pequeño o nulo sobre la estructura o función. De hecho esto ocurre también en los agentes de unión basados en ¹⁰F_n3, donde sustituciones de aminoácidos conservativas en el bucle o en

regiones del armazón pueden conducir a agentes de unión que se unen a EGFR. Por ejemplo, la sustitución de "H" por "Y" en la segunda posición del bucle FG del agente de unión E98 produce el agente de unión E99, y los dos agentes de unión muestran una potencia similar en la inhibición de la fosforilación de EGFR (Figura 45).

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> MOLÉCULAS BIESPECÍFICAS DE UNIÓN A EGFR/IGFIR

10

<130> COTH-526-WO1

<140>

<141>

15

<150> 61/227.330

<151> 21-07-2009

<150> 61/178.279

20

<151> 14-05-2009

<150> 61/212.966

<151> 17-04-2009

25

<150> 61/200.282

<151> 26-11-2008

<150> 61/200.164

<151> 24-11-2008

30

<160> 495

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

35

<211> 94

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 1

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

<210> 2

<211> 94

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 2

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

15

<210> 3

<211> 90

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 3

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 4

10

<211> 105

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 4

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

<210> 5

<211> 99

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 5

Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr
 1 5 10 15
 Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Tyr Tyr
 20 25 30
 Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
 35 40 45

Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His Lys Pro
65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr

<210> 6

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 6

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
100 105 110

His His

<210> 7

<211> 94

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 7

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Tyr Tyr
20      25      30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35      40      45

Thr Val Pro His Asp Leu Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50      55      60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met Met His
65      70      75      80

Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85      90

```

- 5 <210> 8
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <400> 8

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 9

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 9

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
1 5

15

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 10

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln
1 5

30

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 11

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15
Gly Ser Gly Ser
20

10 <210> 12
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 12

Pro Ser Thr Ser Thr Ser Thr
1 5

20 <210> 13
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 13

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

35 <210> 14
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

45 <210> 15
 <211> 20
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

10 <210> 16
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 16

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

20 <210> 17
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 17

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

35 <210> 18
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 18

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
1 5

45

5
 <210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10 <400> 19

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
1 5 10

15
 <210> 20
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 20

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

25

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
130 135 140

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145 150 155 160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
180 185 190

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr
210

<210> 21

<211> 222

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 21

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115 120 125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser
130 135 140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145 150 155 160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

Asp His Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 22
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 22

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35           40           45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85           90           95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100          105          110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115          120          125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser
130          135          140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145          150          155          160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser
165          170          175

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

Asp His Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
195          200          205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His
210          215          220

His His His His
225

```

5 <210> 23
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 23

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His Lys Pro
65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
115 120 125

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

Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
145 150 155 160

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn
165 170 175

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 24

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 24

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
20      25      30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35      40      45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50      55      60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65      70      75      80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85      90      95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100     105     110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115     120     125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130     135     140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145     150     155     160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165     170     175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195     200     205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210     215     220

```

5

<210> 25

<211> 228

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 25

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His



- 5
 - <210> 26
 - <211> 208
 - <212> PRT
 - <213> Secuencia artificial
- 10
 - <220>
 - <221> fuente
 - <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 - <400> 26

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

<210> 27

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 27

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

<210> 28
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 28

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115 120 125

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

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145 150 155 160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro His Asp Leu Val Thr Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

Asp Met Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195 200 205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
210 215 220

10

<210> 29
 <211> 208
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 29

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Tyr Tyr
      20              25              30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
      35              40              45

Thr Val Pro His Asp Leu Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
 50              55              60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met Met His
65              70              75              80

Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
      85              90              95

Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100              105              110

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115              120              125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130              135              140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145              150              155              160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
      165              170              175

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

Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
      195              200              205

```

5 <210> 30
<211> 217
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 30

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

<210> 31

<211> 223

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 31

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
115 120 125

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala
130 135 140

Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
145 150 155 160

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr
165 170 175

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val

180

185

190

Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195 200 205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
210 215 220

5 <210> 32
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21) .. (40)
 <223> Cualquier aminoácido

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21) .. (40)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-20 restos"

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (61) .. (80)
 <223> Cualquier aminoácido

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (61) .. (80)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-20 restos"

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (100) .. (139)
 <223> Cualquier aminoácido

 40 <220>
 <221> misc feature
 <222> (100) .. (139)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-40 restos"

 <400> 32

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

5 <210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 33

15 Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln
 1 5 10
 20 <210> 34
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (5)
 <223> Cualquier aminoácido

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(18)
 <223> Cualquier aminoácido

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

25
 <400> 34
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

30
 <210> 35
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 35
 Pro His Asp Leu Val Thr
 1 5

40
 <210> 36
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 5 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 10 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
 <400> 36

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Asp Leu Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

15 <210> 37
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 25 <400> 37

Thr Asp Met Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro
 1 5 10

30 <210> 38
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido
 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(20)
 <223> Cualquier aminoácido
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
 <400> 38

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Met Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

5 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 39

Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
1 5 10

15 <210> 40
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido
 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(18)
 <223> Cualquier aminoácido
 40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
 45 <400> 40

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 / 10 15

Xaa Xaa

50 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 41

Pro Gly Pro Val His Thr
1 5

10 <210> 42
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 <223> Cualquier aminoácido

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 42

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Val His Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

40

<210> 43
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

50 <400> 43

Thr Asp His Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser
1 5 10 15

Pro

55 <210> 44
 <211> 24
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 10 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 15 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(24)
 20 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 25 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 44

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp His Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr
1 5 10 15

Tyr His Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

30

<210> 45
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

40 <400> 45

Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
1 5 10

45

<210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (1)..(5)
5	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (13)..(17)
10	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (13)..(17)
15	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
	<400> 46
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5 10 15 Xaa
20	<210> 47
	<211> 6
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
25	<220>
	<221> fuente
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptidos sintéticos"
	<400> 47
30	Pro Lys Asn Val Tyr Thr 1 5
	<210> 48
	<211> 14
35	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<221> fuente
40	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (1)..(5)
45	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (1)..(5)
50	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"
	<220>
	<221> MOD_RES
55	<222> (10)..(14)

<223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (10)..(14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 48

10 **Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Asn Val Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**
1 5 10

<210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 20 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 49

Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
1 5

25 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(16)
 <223> Cualquier aminoácido

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 50

55 **Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**
1 5 10 15

<210> 51
 <211> 3
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 51

Gly Pro Gly
1

10

<210> 52

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 52

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 53

<211> 223

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

30

<400> 53

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

<210> 54
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 54

5

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35           40           45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85           90           95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100          105          110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115          120          125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg
130          135          140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145          150          155          160

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

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

Asn Met Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195          200          205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His His His His His
210          215          220

```

	<210> 55
	<211> 223
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<221> fuente
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
10	<400> 55

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

<210> 56

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 56

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

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

<210> 57

<211> 223

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 57

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

5

<210> 58
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 58

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

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 5
 <400> 59

	Ser	Trp	Leu	Pro	Gly	Lys	Leu	Arg	Tyr	Gln
	1				5					10

 10
 <210> 60
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(18)
 <223> Cualquier aminoácido

 35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

 40
 <400> 60

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Pro	Gly	Lys	Leu	Arg	Tyr	Gln	Xaa	Xaa	Xaa
	1					5				10					15	

	Xaa	Xaa

 45
 <210> 61
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 61

	Pro	His	Asp	Leu	Arg	Thr
	1				5	

 55
 <210> 62

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 <223> Cualquier aminoácido

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

30

<400> 62

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Asp Leu Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

35

<210> 63
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 63

Thr Asn Met Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro
1 5 10

45

<210> 64
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

60

<220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(20)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Met Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 65
 <211> 82
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 65

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala
1 5 10 15

Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
65 70 75 80

Arg Thr

<210> 66
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 66

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

5

<210> 67

<211> 91

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 67

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

<210> 68

<211> 86

20

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 68

```

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro
1          5          10          15

Gly Lys Leu Arg Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
          20          25          30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro His Asp Leu Arg Thr
          35          40          45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
          50          55          60

Tyr Ala Val Thr Asn Met Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile
65          70          75          80

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
          85

```

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 69

```

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
1          5          10

```

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 70

```

Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
1          5

```

<210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 71
 10
 Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5
 <210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Cualquier aminoácido
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"
 30
 <400> 72
 Xaa Xaa Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5
 35
 <210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Cualquier aminoácido
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"
 55
 <400> 73
 Xaa Xaa Asp Val Pro Arg Asp Leu
 1 5
 60
 <210> 74
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"

<400> 74

20 **Xaa Xaa Val Pro Arg Asp Leu**
1 . 5

<210> 75
 <211> 6
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 30 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 35 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 40 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"

<400> 75

Xaa Xaa Pro Arg Asp Leu
1 . 5

45 <210> 76
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)
 <223> Cualquier aminoácido

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"

<400> 76

Xaa Xaa Arg Asp Leu
1 5

5 <210> 77
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> Cualquier aminoácido

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-2 restos"

25 <400> 77

Xaa Xaa Asp Leu
1

30 <210> 78
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 78

Glu Ile Asp Lys
1

40 <210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptidos sintéticos"

<400> 79

Glu Ile Asp Lys Pro
1 5

50

55 <210> 80
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 80

Glu Ile Asp Lys Pro Ser
1 5

5 <210> 81
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptidos sintéticos"

<400> 81

15

Glu Ile Asp Lys Pro Cys
1 5

20 <210> 82
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 82

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met Met His
65 70 75 80

Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

30

<210> 83
 <211> 185
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5	<220> <221> MOD_RES <222> (7)..(21) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (7)..(21) <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (26)..(35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (46)..(55) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (46)..(55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
65	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (118)..(137)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (147)..(156)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (147)..(156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (169)..(178)
 <223> Cualquier aminoácido

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (169)..(178)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<400> 83

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

<210> 84

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(21)

15 <223> Cualquier aminoácido

<220>

	<221> misc_feature <222> (7)..(21) <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
5	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (26)..(35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (46)..(55) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (46)..(55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (118)..(137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
65	

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (147)..(156)
5	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (147)..(156)
10	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (174)..(183)
15	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (174)..(183)
20	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<400> 84

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

<210> 85
 <211> 185
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(21)
 <223> Cualquier aminoácido

5	<220> <221> misc_feature <222> (7)..(21) <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10., 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
10	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
15	<220> <221> misc_feature <222> (26)..(35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
20	<220> <221> MOD_RES <222> (46)..(55) <223> Cualquier aminoácido
25	<220> <221> misc_feature <222> (46)..(55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
30	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
35	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
40	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
45	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
50	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
55	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
60	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido
65	<220> <221> misc_feature <222> (118)..(137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7,

5-7 o 6-7 restos"

<220>

<221> MOD_RES

5 <222> (147)..(156)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

10 <222> (147)..(156)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (169)..(178)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

20 <222> (169)..(178)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<400> 85

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

25

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

<210> 86

<211> 181

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7).. (21)

15 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (7) .. (21)

20 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"

<220>

<221> MOD_RES

	<222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
5	<220> <221> misc_feature <222> (26)..(35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
10	<220> <221> MOD_RES <222> (46)..(55) <223> Cualquier aminoácido
15	<220> <221> misc_feature <222> (46)..(55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
20	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
25	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
30	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
35	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
40	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
45	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
50	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido
55	<220> <221> misc_feature <222> (118)..(137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
60	<220> <221> MOD_RES <222> (147)..(156) <223> Cualquier aminoácido
65	<220>

<221> misc_feature
 <222> (141)..(156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (165)..(174)
 <223> Cualquier aminoácido

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (165)..(174)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

15 <400> 86

```

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1      5      10      15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20      25      30

Xaa Xaa Xaa Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Xaa Xaa Xaa
35      40      45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa
50      55      60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65      70      75      80

Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85      90      95

Xaa Xaa Pro Lys Asn Val Tyr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100     105     110

Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
115     120     125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
130     135     140

Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Arg Phe Arg
145     150     155     160

Asp Tyr Gln Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser
165     170     175

Ile Asn Tyr Arg Thr
180

```


5 <210> 87
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 87

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

<210> 88

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 88

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

<210> 89

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 89

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro His Asp Leu Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met Met His
65 70 75 80

Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
85 90 95

Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115 120 125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130 135 140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145 150 155 160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
165 170 175

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

Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195 200 205

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln
210 215

10

5 <210> 90
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 90

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

<210> 91

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 91

```

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35          40          45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50          55          60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85          90          95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100         105         110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115         120         125

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln
130         135         140

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145         150         155         160

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

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

Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195         200         205

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln
210         215

```

5

<210> 92

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 92

```

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35          40          45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50          55          60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85          90          95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100         105         110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115         120         125

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
130         135         140

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145         150         155         160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
180         185         190

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
195         200         205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln
210         215         220

```

10

<210> 93

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10

<400> 93

Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5

<210> 94
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

20

<400> 94

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5 10

25

<210> 95
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

35

<400> 95

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Ala

40

<210> 96
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 96

Glu Gly Ser Gly Ser
 1 5

50

<210> 97
 <211> 5

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
<400> 97
```

Glu Gly Ser Gly Cys
1 5

<210> 98
<211> 208
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
```

```
<220>
<221> misc-feature
<222> (96)..(113)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"
```

```
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (208)..(208)  
<223> /reemplazar="Cys"
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (208)..(208)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha
posición"
<400> 98
```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met Met His
65 70 75 80

Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro
85 90 95

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
100 105 110

Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
115 120 125

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr
130 135 140

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
145 150 155 160

Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
165 170 175

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg
180 185 190

Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser
195 200 205

<210> 99

<211> 208

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> misc_feature

<222> (92)..(109)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (208)..(208)

<223> /reemplazar="Cys"

<220>

<221> misc_feature

10 <222> (208)..(208)

<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

<400> 99

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

195

200

205

<210> 100

<211> 208

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> misc_feature
 <222> (96)..(113)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (208)..(208)
 <223> /reemplazar="Cys"

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (208)..(208)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

15 <400> 100

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ala Gly Ala Glu Asp Tyr Gln Tyr Tyr
          20          25          30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
          35          40          45

Thr Val Pro His Asp Leu Val Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
          50          55          60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met Met His
65          70          75          80

Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro
          85          90          95

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
          100          105          110

Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro
          115          120          125

Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr

```

130 135 140
 Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
 145 150 155 160
 Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys
 165 170 175
 Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg
 180 185 190
 Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Gly Ser Gly Ser
 195 200 205

5 <210> 101
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (101)..(118)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (213)..(213)
 <223> /reemplazar="Cys"

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (213)..(213)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

 <400> 101

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His Lys Pro

65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
100 105 110

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115 120 125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130 135 140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145 150 155 160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
165 170 175

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

Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195 200 205

Glu Gly Ser Gly Ser
210

<210> 102

<211> 208

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

	<220>
	<221> fuente
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
5	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (92)..(109)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"
10	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (208)..(208)
	<223> /reemplazar="Cys"
15	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (208)..(208)
	<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"
20	<400> 102

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

<210> 103

<211> 213

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> misc_feature

<222> (92)..(109)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (213)..(213)

<223> /reemplazar="Cys"

<220>

10 <221> misc_feature

<222> (213)..(213)

<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

15 <400> 103

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro
85 90 95

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp
100 105 110

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
115 120 125

Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr
130 135 140

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
145 150 155 160

Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
165 170 175

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His Lys Pro His Ala Asp
180 185 190

Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195 200 205

Glu Gly Ser Gly Ser
210

<210> 104

<211> 215

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 104

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg Tyr Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met Met His
65 70 75 80

Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile
85 90 95

Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115 120 125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130 135 140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145 150 155 160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
165 170 175

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
 180 185 190
 Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 195 200 205
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 210 215

- 5 <210> 105
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 105

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Leu Pro Gly Lys Leu Arg Tyr Gln
130 135 140

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145 150 155 160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met
180 185 190

Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195 200 205

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215

<210> 106

<211> 99

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 106

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr
          20          25          30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
          35          40          45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn
65          70          75          80

Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn
          85          90          95

Tyr Arg Thr

```

5
<210> 107
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15
<400> 107

```

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

```

[illegible]

<210> 108

<211> 91

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 108

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu
1 5 10 15

Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Val Arg Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr
65 70 75 80

Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
<400> 109

Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Glu
1 5 10

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 110

Pro Gly Gly Val Arg Thr
1 5

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 111

Thr Asp Tyr Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr
1 5 10 15

Pro

<210> 112
<211> 99
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 112

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Lys Pro
65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr

<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (107)..(107)
<223> /reemplazar="Cys"

<220>
<221> misc_feature
<222> (107)..(107)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha

posición"

<400> 113

```

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
      35      40      45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
      65      70      75      80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
      85      90      95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
      100      105

```

5

<210> 114

<211> 91

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 114

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

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 115

Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg Tyr Gln
1 5 10

<210> 116

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 116

Pro Arg Asp Val Tyr Thr
1 5

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 117

Thr Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser
1 5 10 15

Pro

<210> 118

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 118

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn
65 70 75 80

Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

100 105 110
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
 115 120 125
 Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser
 130 135 140
 Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
 145 150 155 160
 Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn
 165 170 175
 Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr
 180 185 190
 Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser
 195 200 205
 Ile Asn Tyr Arg Thr
 210

<210> 119

<211> 220

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (219)..(219)

15 <223> /reemplazar="Cys"

<220>

<221> misc_feature

<222> (219)..(219)

20 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

<400> 119

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr
20 25 30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn
65 70 75 80

Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
115 120 125

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

Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
145 150 155 160

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn
165 170 175

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 120

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 120

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

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

<210> 121

<211> 221

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> misc_feature

<222> (101)..(118)

15 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<400> 121

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr
20          25          30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35          40          45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn
65          70          75          80

Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn
85          90          95

Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
100         105         110

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115         120         125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130         135         140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145         150         155         160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
165         170         175

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

Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
195         200         205

Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His His His His His
210         215         220

```

5

<210> 122

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 122

```

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35      40      45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50      55      60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85      90      95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100     105     110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115     120     125

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145     150     155     160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
180     185     190

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser
195     200     205

Ile Asn Tyr Arg Thr
210

```

<210> 123

	<211> 220
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<221> fuente
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
10	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (219)..(219)
	<223> /reemplazar="Cys"
15	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (219)..(219)
	<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"
20	<400> 123

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50 55 60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115 120 125

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145 150 155 160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr

180

185

190

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 124

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 124

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20     25     30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35     40     45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85     90     95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100    105    110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115    120    125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser
130    135    140

Arg Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145    150    155    160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Val Arg Thr Ala Thr Ile Ser
165    170    175

```

Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr
180 185 190
Asp Tyr Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro
195 200 205
Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
210 215 220
His His His His
225

- 5 <210> 125
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
<221> misc_feature
<222> (92)..(109)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"
- 20 <220>
<221> VARIANTE
<222> (214)..(214)
<223> /reemplazar="Cys"
- 25 <220>
<221> misc_feature
<222> (214)..(214)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"
- 30 <400> 125

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro
 85 90 95
 Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp
 100 105 110
 Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
 115 120 125
 Ile Ser Trp His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr
 130 135 140
 Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
 145 150 155 160
 Gly Gly Val Arg Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
 165 170 175
 Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asn Pro Thr Thr
 180 185 190
 His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
 195 200 205
 Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 210 215

<210> 126

<211> 213

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 126

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

<210> 127

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
<221> VARIANTE
<222> (219)..(219)
<223> /reemplazar="Cys"

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (219)..(219)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

15 <400> 127

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Lys Pro
65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro
115 120 125

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

Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly
145 150 155 160

Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn
165 170 175

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

Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 128

<211> 228

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 128

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

1 5 10 15

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
210 215 220

His His His His
225

5 <210> 129
 <211> 215

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (101)..(118)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (214)..(214)
 <223> /reemplazar="Cys"

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (214)..(214)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

 <400> 129

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35 40 45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Lys Pro
65 70 75 80

His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn
85 90 95

Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
100 105 110

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val
115 120 125

Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu
130 135 140

Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn
145 150 155 160

Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr
165 170 175

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala 180 185 190
Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr 195 200 205
Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln 210 215

5

<210> 130
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 130

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

<210> 131

<211> 220

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (219) .. (219)

<223> /reemplazar="Cys"

<220>

<221> misc_feature

<222> (219)..(219)

<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"

<400> 131

```

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

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

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
35          40          45

Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro
50          55          60

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

Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser
85          90          95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100         105         110

```


Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg Tyr Gln
130 135 140

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
145 150 155 160

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
180 185 190

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
195 200 205

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 132

<211> 228

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 132

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

<210> 133

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (94)..(111)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(216)
 <223> /reemplazar="Cys"
 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216)..(216)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del dado en la anotación para dicha posición"
 <400> 133

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro
85 90 95

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val
100 105 110

Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser
115 120 125

Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg Tyr Gln Tyr Tyr Arg
130 135 140

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
145 150 155 160

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

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Lys Pro His
180 185 190

Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195 200 205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215

<210> 134

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 5 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 10 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(18)
 15 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 20 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 134

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa His Glu Arg Asp Gly Ser Arg Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa

25

<210> 135
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 <223> Cualquier aminoácido

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

55

<400> 135

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Val Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 136

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(25)
 <223> Cualquier aminoácido

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

30 <400> 136

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile
1 5 10 15

Tyr Gln Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

35 <210> 137
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

50 <220>
 <221> misc_feature.
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(18)
 <223> Cualquier aminoácido

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 137

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Ala Pro Val Asp Arg Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa

5

<210> 138

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(5)

<223> Cualquier aminoácido

20

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(5)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(14)

<223> Cualquier aminoácido

30

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(14)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

35

<400> 138

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Asp Val Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

40

<210> 139

<211> 25

<212> PRT Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

45

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(5)

50

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(5)

55

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21) .. (25)
<223> Cualquier aminoácido

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 139

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr
1          5          10          15

Tyr His Glu Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
          20          25

```

<210> 140
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 140

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Gln Gly Ser Thr His Tyr Gln
          20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35          40          45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
          65          70          75          80

Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Ile Ser
          85          90          95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
          100          105          110

His His

```

<210> 141
<211> 91
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5
 <400> 141

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Gln
1 5 10 15

Gly Ser Thr His Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Met Val Tyr Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr
65 70 75 80

Arg Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

10 <210> 142
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77"

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102)..(108)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" para "SEC ID N°: 81"

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102)..(108)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

40
 <400> 142

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

<210> 143

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 143

Ser Trp Thr Gln Gly Ser Thr His Tyr Gln
 1 5 10

15

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 144

Pro Gly Met Val Tyr Thr
 1 5

30

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 145

5

Thr Asp Tyr Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Thr
1 5 10 15
Pro

<210> 146
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(5)
<223> Cualquier aminoácido

20

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(18)
<223> Cualquier aminoácido

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

35

<400> 146

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gln Gly Ser Thr His Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa

40

<210> 147
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial:

45

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

50

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(5)
<223> Cualquier aminoácido

55

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 <223> Cualquier aminoácido

10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

15

<400> 147

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Met Val Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

20

<210> 148
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(25)
 <223> Cualquier aminoácido

45

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 148

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys
1 5 10 15

50

Tyr Arg Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

55

<210> 149
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 149

5

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Gln Gly Ser Thr His Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
 65 70 75 80

Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
 115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
 130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
 145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
 165 170 175

Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp
180 185 190
Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205
Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
210 215 220
His His His His
225

- 5 <210> 150
<211> 222
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
<221> VARIANTE
<222> (1)..(10)
<223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o "
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 25 <220>
<221> VARIANTE
<222> (216)..(222)
<223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (216)..(222)
<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 35 <400> 150

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Gln Gly Ser Thr His Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 151

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74"
 o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (103)..(120)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (211)..(217)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o " "

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211)..(217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211)..(217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

<400> 151

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

<210> 152

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 152

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
          85           90           95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
          100          105          110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
          115          120          125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Gln Gly Ser Thr His
          130          135          140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
          145          150          155          160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Met Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser
          165          170          175

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

Asp Tyr Phe Asp Arg Ser Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Thr Pro
          195          200          205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
          210          215          220

His His His His
          225

```

<210> 153
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74"
 o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 20 para dichas posiciones"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 25 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "
 "
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"
 <400> 153

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

<210> 154

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (1)..(10)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74" o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

<220>

10 <221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

15 <220>

<221> misc_feature

<222> (94)..(111)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (211)..(217)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o " "

25 <220>

<221> misc_feature

<222> (211)..(217)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

30 <400> 154

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

<210> 155

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 155

5

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Trp
65           70           75           80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
100           105           110

His His

```

<210> 156

<211> 91

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 156

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

- 5 <210> 157
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77"
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102)..(108)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81"
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102)..(108)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 35 <400> 57

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Trp
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 158

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 158

Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln
1 5 10

15

<210> 159

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 159

Pro Arg Asp Val Asn Thr
1 5

30

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 160

Thr Asp Trp Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile
1 5 10 15

Pro

5

<210> 161
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(5)
<223> Cualquier aminoácido

20

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(5)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(18)
<223> Cualquier aminoácido

30

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

35

<400> 161

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa

40

<210> 162
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

50

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(5)
<223> Cualquier aminoácido

55

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(14)
 <223> Cualquier aminoácido

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10).. (14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

15
 <400> 162

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Asp Val Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

20
 <210> 163
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(25)
 <223> Cualquier aminoácido

45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 163

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Trp Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile
1 5 10 15

Tyr His Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

50
 <210> 164
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 164

5

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Trp
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
210 215 220

His His His His
225

<210> 165
<211> 222
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)..(10)
10 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "

<220>
<221> misc_feature
15 <222> (1)..(10)
<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (216)..(222)
20 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o " "

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (216)..(222)
<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

30 <400> 165

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Trp
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 166

<211> 217

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(10)

15 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o "

<220>

<221> misc_feature

20 <222> (1)..(10)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

<220>

<221> misc_feature

25 <222> (103)..(120)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (211)..(217)

30 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "

<220>

<221> misc_feature

<222> (211)..(217)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

5

<400> 166

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

210 215

<210> 167
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 167

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115 120 125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro
130 135 140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145 150 155 160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

Asp Trp Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
210 215 220

His His His His
225

5 <210> 168
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 35 <400> 168

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115 120 125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro
130 135 140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145 150 155 160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Asn Thr Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

Asp Trp Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 169

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

<220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (94)..(111)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> (211) .. (217)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

<220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (211) .. (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 30 para dichas posiciones"

<400> 169

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

<210> 170

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 170

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ala
65 70 75 80

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr Phe Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
100 105 110

His His

5 <210> 171
<211> 91
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 171

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser
1 5 10 15

Asn Arg Gly Thr Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly

20 25 30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Val Ser Thr
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50 55 60

Tyr Ala Val Thr Asp Ala Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr
65 70 75 80

Phe Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

	<210> 172
	<211> 108
5	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<221> fuente
10	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
	<220>
	<221> VARIANTE
	<222> (1) .. (10)
15	<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74" o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77"
	<220>
	<221> misc_feature
20	<222> (1) .. (10)
	<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
	<220>
25	<221> VARIANTE
	<222> (102) .. (108)
	<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81"
	<220>
30	<221> misc_feature
	<222> (102) .. (108)
	<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
35	<400> 172

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln

35

40

45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ala
65 70 75 80

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr Phe Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 173

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 173

Ser Trp Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln
1 5 10

15

<210> 174

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 174

Pro Gly Gly Val Ser Thr
1 5

30

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 175

```

Thr Asp Ala Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr Phe Thr Thr
1          5          10          15
Pro

```

10

<210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (5)

<223> Cualquier aminoácido

25

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (5)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14) .. (18)

<223> Cualquier aminoácido

35

<220>

<221> misc_feature

<222> (14) .. (18)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

40

<400> 176

```

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1          5          10          15
Xaa Xaa

```

45

<210> 177

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (5)

<223> Cualquier aminoácido

$\langle 220 \rangle$

<221> misc_feature

<222> (1) .. (5)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

$\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$\langle 222 \rangle$ (10) .. (14)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

$\langle 222 \rangle$ (10) .. (14)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 177

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Val Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 178

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$\langle 222 \rangle$ (1) .. $\bar{5}$

<223> Cualquier aminoácido

$\langle 220 \rangle$

<221> misc_feature

$\langle 222 \rangle$ (1) .. (5)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

$\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

<222> (21) .. (25)

<223> Qualquer aminoácido

$\langle 220 \rangle$

<221> misc_feature

$\langle 222 \rangle$ (21) .. (25)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 178

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ala Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn
1 5 10 15

Tyr Phe Thr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 179

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 179

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

<210> 180

<211> 222

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 30 para dichas posiciones"

 <400> 180

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ala
65 70 75 80

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr Phe Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu

130

135

140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 181

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (103)..(120)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (211) .. (217)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211) .. (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211) .. (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

<400> 181

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

<210> 182

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 182

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

<210> 183
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74"
 o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 20 para dichas posiciones"
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216) .. (222)
 25 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "
 "
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"
 <400> 183

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

<210> 184

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (94) .. (111)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (211) .. (217)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211) .. (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

30 <400> 184

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro
85 90 95

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val
100 105 110

Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser
115 120 125

Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ser Asn Arg Gly Thr Tyr Gln Tyr Tyr Arg
130 135 140

Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr
145 150 155 160

Val Pro Gly Gly Val Ser Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly
165 170 175

Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ala Phe Asn Pro
180 185 190

Thr Thr His Glu Tyr Asn Tyr Phe Thr Thr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195 200 205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215

<210> 185

<211> 114

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 185

```

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65           70           75           80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
          100          105          110

His His

```

5 <210> 186
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 186

```

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala
1           5           10           15

Pro Thr Ser Arg Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
          20           25           30

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Leu Ser Thr
          35           40           45

Ala Thr Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val
50           55           60

```

Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr
65 70 75 80

His Glu Ser Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90

- 5 <210> 187
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77"
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102) .. (108)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81"
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102) .. (108)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 35 <400> 187

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

<210> 188

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 188

Ser Trp Asp Ala Pro Thr Ser Arg Tyr Gln
 1 5 10

15

<210> 189

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 189

Pro Gly Gly Leu Ser Thr
 1 5

30

<210> 190

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1) .. (5)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (1) .. (5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (14) .. (18)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (14) .. (18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 190

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ala Pro Thr Ser Arg Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa

25

<210> 191
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 35 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (1) .. (5)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (1) .. (5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (10) .. (14)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (10) .. (14)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 191

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Leu Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 192

<211> 228

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 192

```

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr
1      5      10      15
Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Thr Ser Arg Tyr Gln

```

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

<210> 193

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216) .. (222)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

25 <400> 193

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 194

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (103) .. (120)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (211)..(217)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211) .. (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 30 <400> 194

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
100 105 110

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu
115 120 125

Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala
130 135 140

Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly
145 150 155 160

Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr
165 170 175

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

Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr
195 200 205

Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215

<210> 195

<211> 228

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 195

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

<211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74" o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "

25 "

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216) .. (222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

30 <400> 196

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

<210> 197

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> (1) .. (10)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74" o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

10 <220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (10)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

15 <220>

<221> misc_feature

<222> (94) .. (111)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (211) .. (217)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "

25 <220>

<221> misc_feature

<222> (211) .. (217)

30 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

<400> 197

Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

35

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

<210> 198

5 <211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 198

```

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35      40      45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65      70      75      80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85      90      95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His
100      105      110

His His

```

5

<210> 199
 <211> 91
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 199

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

85

90

- 5 <210> 200
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74" o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77"
- 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102)..(108)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81"
- 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (102)..(108)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
- 35 <400> 200

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

100

105

<210> 201

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 201

Ser Trp Asp Ala Gly Ala Val Thr Tyr Gln
 1 5 10

15

<210> 202

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25

<400> 202

Thr Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr
 1 5 10 15

Pro

<210> 203

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(5)
 <223> Cualquier aminoácido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (18)
 <223> Cualquier aminoácido

25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14) .. (18)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

30

<400> 203
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ala Gly Ala Val Thr Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

35

<210> 204
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (5)
 <223> Cualquier aminoácido

50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (5)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21) .. (25)
 <223> Cualquier aminoácido

60

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (21) .. (25)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-5 restos"

<400> 204

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr
1 5 10 15

Tyr His Glu Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

5

<210> 205

<211> 228

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 205

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

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

<210> 206

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74"
 o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "

<220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

<220>
 15 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "
 "

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (216) .. (222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 25 para dichas posiciones"

<400> 206

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp
115 120 125

Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu
130 135 140

Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr
145 150 155 160

Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro
165 170 175

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

Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Arg Phe Arg Asp Tyr Gln Pro
195 200 205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
210 215 220

<210> 207

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) . . (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 70" o "SEC ID N°: 71" o "SEC ID N°: 72" o "SEC ID N°: 73" o "SEC ID N°: 74"
 o "SEC ID N°: 75" o "SEC ID N°: 76" o "SEC ID N°: 77" o " "

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) . . (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (103)..(120)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (211) . . (217)
 <223> /reemplazar="SEC ID N°: 10" o "SEC ID N°: 78" o "SEC ID N°: 79" o "SEC ID N°: 80" o "SEC ID N°: 81" o "

25 "

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (211) . . (217)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

<400> 207
 Met Gly Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala Ala Thr

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

<210> 208

<211> 228

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 208

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
      20      25      30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
      35      40      45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys
      85      90      95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
      100      105      110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
      115      120      125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Gly Ala Val Thr
      130      135      140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
      145      150      155      160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Val Arg Thr Ala Thr Ile Ser
      165      170      175

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

Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro
      195      200      205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Cys Gln His His
      210      215      220

His His His His
      225

```

5 <210> 209
 <211> 222

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1) .. (10)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74"
 o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) . . (10)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 para dichas posiciones"

 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (216)..(222)
 <223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o "
 "
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (216)..(222)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones
 30 para dichas posiciones"

 <400> 209

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

<210> 210

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> (1)..(10)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 70" o "SEC ID Nº: 71" o "SEC ID Nº: 72" o "SEC ID Nº: 73" o "SEC ID Nº: 74" o "SEC ID Nº: 75" o "SEC ID Nº: 76" o "SEC ID Nº: 77" o " "

<220>

10 <221> misc_feature

<222> (1)..(10)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

<220>

15 <221> misc_feature

<222> (94)..(111)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (211)..(217)

<223> /reemplazar="SEC ID Nº: 10" o "SEC ID Nº: 78" o "SEC ID Nº: 79" o "SEC ID Nº: 80" o "SEC ID Nº: 81" o " "

<220>

25 <221> misc_feature

<222> (211)..(217)

<223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

30

<400> 210

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

<210> 211
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 211

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
          20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35          40          45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
          85          90          95

Gly Ser Gly Cys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
          100          105          110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
          115          120          125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg
          130          135          140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
          145          150          155          160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser
          165          170          175

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

Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
          195          200          205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu His His His His His His
          210          215          220

```

5

<210> 212

<211> 226

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 212

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

<210> 213

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 213

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

Glu Phe Thr Val Pro Lys Asn Val Tyr Thr Ala Thr Ile Cys Gly Leu
          50           55           60

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
          85           90           95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
          100          105          110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
          115          120          125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg
          130          135          140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145          150          155          160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser
          165          170          175

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

Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
          195          200          205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu His His His His His His

```


210

215

220

5 <210> 214
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 214

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

<210> 215

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 215

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35          40          45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Cys Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85          90          95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100         105         110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115         120         125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg
130         135         140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145         150         155         160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser
165         170         175

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

Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
195         200         205

Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu His His His His His His
210         215         220

```

5

<210> 216

<211> 222

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 216

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Arg Leu Lys Val Ala Arg
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Arg Asp Tyr Gln Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Glu Lys
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Ser Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Val Ala
115 120 125

Ala Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg
130 135 140

Tyr Gln Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro
145 150 155 160

Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Arg Asp Val Tyr Thr Ala Thr Ile Ser
165 170 175

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

Asp Tyr Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro
195 200 205

Ile Cys Ile Asn Tyr Arg Thr Glu His His His His His His
210 215 220

5 <210> 217
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 217

Glu Ile Glu Lys
1

15 <210> 218
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 218

25 **Gly Ser Gly Cys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser**
1 5 10 15
Gly Ser Gly Ser
20

30 <210> 219
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 219

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

<210> 220

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 220

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Asp Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
          50           55           60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ser
65           70           75           80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
          100          105

```

<210> 221

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 221

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

<210> 222

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 222

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 223
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 223

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Pro Gly Ser Arg Thr Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr His Pro Ala Thr Tyr Glu His Glu Tyr His Ala His Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 224
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 224

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
 65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 225

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 225

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

<210> 226

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 226

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

<210> 227

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 227

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 228
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 228

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ser
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 229
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 229

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

<210> 230

<211> 104

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 230

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

<210> 231

<211> 103

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 231

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 232

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 232

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Met Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 233
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 233

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 234
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 234

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

<210> 235

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 235

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

<210> 236

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 236

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Pro Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
          50           55           60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65           70           75           80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
          100          105

```

<210> 237

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 237

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Thr Gly Arg Thr Thr Tyr Gln
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ser
65           70           75           80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
          85           90           95

```

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 238
<211> 103
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 238

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Ala Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 239
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 239

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
 50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Ser
 65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 240

<211> 103

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 240

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

<210> 241

<211> 103

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<221>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 241

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

<210> 242

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 242

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 243
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 243

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn Pro Gly Ser Lys Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Leu Tyr Asn Gln Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 244
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 244

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Pro Gly Thr Thr His Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

Glu Phe Thr Val Pro Tyr Asp Leu Met Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Asn Thr Tyr Glu Tyr Ile Tyr Leu Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 245

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 245

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asp Trp Ala Thr His Glu Tyr Asn Tyr His Thr Ala Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 246

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 246

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

<210> 247

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 247

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 248
<211> 103
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 248

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

<210> 249
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 249

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

<210> 250

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 250

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

<210> 251

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 251

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Ser Gly Ser Arg Thr Tyr Gln
           20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
           35           40           45

Glu Phe Thr Val Pro Gly Gly Val His Thr Ala Thr Ile Ser Gly Leu
           50           55           60

Lys Thr Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65           70           75           80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
           85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
           100          105

```

<210> 252

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 252

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Glu Arg Thr Ser Thr His Tyr Gln
           20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
           35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65           70           75           80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
           85           90           95

```


Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 253
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 253

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn Ala Arg Thr Asp Ala Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr Gln Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 254
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 254

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 255

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 255

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

<210> 256

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 256

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

<210> 257

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 257

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 258

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Gly Gly Phe Met Arg Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 259

```

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

```

<210> 260

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 260

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Lys Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asp Pro Thr Ser Asn Leu Tyr Asn Tyr Asn Gln Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 261

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 261

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

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 262

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 263
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 263

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ser Ser Ala Thr Ala Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Phe Asn Trp Ala Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Ser Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 264

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ser Gly Pro Arg Glu Tyr Gln
          20           25           30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

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

Phe Asn Pro Ile Thr His Tyr Tyr Tyr Tyr Glu Leu Thr Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
          100          105

```

<210> 265

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 265

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Val Gly Leu Ser Val Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Ser Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 266

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 266

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Gly His Arg Ala Val Tyr Gln
          20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35          40          45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65          70          75          80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Tyr Pro Ile Ser
          85          90          95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
          100          105

```

<210> 267

<211> 103

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 267

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
          20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35          40          45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65          70          75          80

Trp Phe Lys Glu Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
          85          90          95

```

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

5 <210> 268
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 268

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Val Gly Gly Met Ile Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Gln Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

15 <210> 269
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

25 <400> 269

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

- 5 <210> 270
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 270

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

<210> 271

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 271

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

<210> 272

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 272

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 273

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 273

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Arg Thr His Val Tyr Ile Tyr Asp Gln Phe Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

15

<210> 274

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 274

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Arg Arg Leu Gln Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Ala Thr Met Glu Tyr Thr Tyr Gln Arg Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 275

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 275

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

<210> 276

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 276

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

<210> 277

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 277

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 278
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 278

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asp Pro Asp Ser His Tyr Tyr Asn Tyr Asn Met Val Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 279
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 279

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

<210> 280

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 280

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Pro Thr Ser Gln Val Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Phe Asn Tyr Ala Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 281

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 281

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Ile Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Lys Tyr His Val Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 282

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 282

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ser Val Met Gly Leu Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Thr Tyr Glu Tyr Lys Tyr Asn Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 283
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 283

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Lys Thr Glu Pro Gly Arg His Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Trp
65 70 75 80

Tyr Asn Leu Val Ser His Glu Tyr Val Tyr His Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 284
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 284

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp His Ala Gly Met Ala Val Tyr Gln
20          25          30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35          40          45

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

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

Phe Asn Pro Val Thr His Glu Tyr Met Tyr His Thr Ile Pro Ile Ser
85          90          95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100          105

```

<210> 285

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 285

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Val Ser Ala Arg Gly Arg Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
 65 70 75 80

Tyr Asn Leu Glu Thr Tyr Glu Tyr His Tyr Tyr Arg Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 286

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 286

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

<210> 287

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 287

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 288
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 288

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Thr Lys Leu Leu Gly Gly Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Phe Asn Pro Arg Thr His Glu Tyr Gln Tyr His Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 289
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 289

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Ala Ser Gly Gly Leu Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Ala Thr Tyr Glu Tyr Ile Tyr His Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 290

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 290

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ala Ala Gly Arg Ala Thr Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Tyr Tyr Glu Thr Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 291

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 291

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Tyr Ser Gln Pro Leu Thr Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

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

Tyr Asn Pro Glu Thr His Glu Tyr Thr Tyr His Leu Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 292

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 292

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ser Ala Thr Arg Pro Tyr Gln
 20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

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

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Tyr Tyr His Thr Thr Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 293
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 293

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Val Glu Arg Ser Val Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ser Thr His Glu Tyr Asn Tyr Leu Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 294
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 294

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

<210> 295

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 295

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

<210> 296

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 296

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Asn Asn Ser Asn Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Thr Glu Gly Glu His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 297

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 297

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Arg Val Leu Val Asp Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Val Asp Gly Pro His Thr Tyr Tyr Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 298

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 298

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Met Phe Val Gly Met Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Phe Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Val Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

15

<210> 299

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 299

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

<210> 300

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 300

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

<210> 301

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 301

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Glu Asn Asn Tyr Gln
      20      25      30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
      35      40      45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65      70      75      80

Tyr Asn Pro Lys Thr His Glu Tyr Asn Tyr Leu Thr Ile Pro Ile Ser
      85      90      95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
      100      105

```

<210> 302

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 302

```

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gly Ser Pro Leu Ile Glu Tyr Gln
      20      25      30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
      35      40      45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65      70      75      80

Phe Asn Pro Ala Thr His Glu Tyr Thr Tyr His Val Ser Pro Ile Ser
      85      90      95

```


Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 303
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 303

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Phe Asn Pro Thr Thr His Glu Tyr Ile Tyr Gln Thr Thr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 304
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 304

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Asp Pro Ala Ala Asn Arg Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Asn Pro Ala Thr His Gln Tyr Lys Tyr Ser Gln Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 305

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 305

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

<210> 306

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 306

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Ser Ala Pro Trp Arg Thr Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Leu Asn Pro Asn Thr Leu Glu Tyr Thr Tyr Gln Arg Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 307

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 307

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Ala Ala Asn His Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

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

Phe Asn Pro Val Thr His Glu Tyr Lys Tyr Arg Thr Ile Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 308
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 308

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 309
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 309

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asn Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 310

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 310

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

<210> 311

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 311

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

<210> 312

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 312

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 313
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 313

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 314
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 314

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 315

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 315

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

<210> 316

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 316

```

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65           70           75           80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
          85           90           95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
          100          105

```

<210> 317

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 317

```

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
          35           40           45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp His
65           70           75           80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
          85           90           95

```

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 318
<211> 103
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 318

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asn Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100

<210> 319
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 319

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

<210> 320

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 320

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 321

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 321

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Tyr Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 322

<211> 104

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 322

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ser Gly Arg Gly Ser Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Met
65 70 75 80

Met His Val Glu Tyr Thr Glu His Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His
100

<210> 323
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 323

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 324
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 324

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

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

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
 35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
 65 70 75 80

Lys Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Ile Ser
 85 90 95

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
 100 105

<210> 325

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 325

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

<210> 326

<211> 103

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 326

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

<210> 327

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 327

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

Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln
100 105

<210> 328
<211> 315
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 328

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtctgcgcg tctgaaagtt gcgcgatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta aaaacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaggttc 240
cgcgactacc agccaatttc cattaattac cgcacagaaa ttgacaaacc atgccagcac 300
caccaccacc accac 315

<210> 329
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 329

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcaggttcc ggtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
tacaaccggg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 330
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 330

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttca tacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaacctgg cggtgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccggg ctactcatga atacaaat'ac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 331
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 331

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacctgac tacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaacctgg cggtgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccggg ctactcatga atacaaat'ac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 332
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 332

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct gggaaagctaa cccttctcgt tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgaa cacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaacctgg cggtgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccggg ctactcatga atacaaat'ac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 333
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 333

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtacccagg atctcgacc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac      240
taccatccgg ctacttacga acatgaatac catgctcacc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

10 <210> 334
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 334

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacccctgc taataaatct taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgggtac tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgaccat      240
aaacgcgatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatacc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

20 <210> 335
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 335

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct      240
tacaaccggg ctactcatga atacaatac catcagactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

<210> 336

<211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 336

10
 atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcaggttta cacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccogg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 337
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 337

20
 atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttac tacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccogg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

25 <210> 338
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 338

35

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcaggttcc ggcgccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgcg tacagctacc 180

atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct 240
 tacaaccctg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 339
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 339

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggcaggttcc ggcgccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc acgacctggt tacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacctat 240
 aaaccgcatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc 300
 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 340
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 340

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
 ctgatcagct ggttgccggg caagctgagg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
 acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgcg tacagctacc 180
 atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaacatg 240
 atgcatgttg aatactctga ataccaatt tocatthaatt accgcacaga aattgacaaa 300
 coatcccagc accatcacca ccaccac 327

<210> 341
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 341

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggggtggcgg ggaggaggac taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacatg      240
atgcatgttg aatacactga acatccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccagc accatcacca cdaccac                                     327
    
```

10 <210> 342
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 342

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatggttca cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgaccat      240
aaacgcgatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                                     342
    
```

20 <210> 343
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 343

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggttcgtgac gcacgtcgcc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtctgtc cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaacgcgatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                                     342
    
```

	<210> 344	
	<211> 342	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 344	
	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
	ctgatcagct gggagacgga gagcaacgcg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcagatcta cacagctacc	180
	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat	240
	aaaccgcatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc	300
	acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac	342
15	<210> 345	
	<211> 342	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 345	
	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
	ctgatcagct ggatgacgtc gccctcgggtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
	acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtccgggttca gacagctacc	180
	atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac	240
	aaagaacatc agcatgctcc gcatcagtac actgctcatc caatttccat taattaccgc	300
	acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac	342
25	<210> 346	
	<211> 342	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
35	<400> 346	

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggattcagg acgaggttcc tatcaatatt accgcatacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtccggttca tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacat      240

aaacgcgatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 347
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 347

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtcaacagg tcgcacaact tatcaatatt accgcatacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgga cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct      240
tacaacccgg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 348
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 348

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcaggttcc gcgtccgatg taccaatatt accgcatacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttat cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacatg      240
atgcatgttg aatacgtga ataccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccagc accatcacca ccaccac                                327

```

<210> 349
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 349

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatacagct ggcaggttcc ggcgccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcaggttcc aacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactct      240
tacaaccogg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc      300
acagaatttg acaaaccate ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

10 <210> 350
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 350

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatacagct ggggctacca aagtggcggc tatacctatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac      240
gettacaaag aataaccagga acatccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccagc accatcacca ccaccac                          327
    
```

20
 <210> 351
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 351

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatacagct ggtggatcgg catcccggtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacggtaa aacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacatg      240
atgcatgttg aatacgttga ataaccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccagc accatcacca ccaccac                          327
    
```

<210> 352
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 352

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcggacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtctaaagg ttcaaaatct taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt accatgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tataaccggg ctacttacga atacatatac cttacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

15

<210> 353
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 353

25

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcggacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggaatcccg gtcctaaagg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
tacaatccgg atactcatga atacctatac aatcaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

30

<210> 354
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 354

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcaaccogg caccacacat tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacctgat gacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccoga atacttatga gtatatatac ttgacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 355
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

```

<400> 355
atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggccatcgg caccatcgtc taccaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg ctggtgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tactgactgg ctactcatga atacaattac cacaccgctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 356
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

```

<400> 356
atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacttataa tgatggcagc tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgctgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
tacaatcogg ctacatatga atacatatat cacacgacac caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 357
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 357

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggctcctct cgtgggcttc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttca tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

5 <210> 358
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 358

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggcctcgag gaaggaggtc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gttggttgaa cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac      240
atgcatgttg aatacgtgta ataeccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccgag accatcacca ccaccac                          327

```

20 <210> 359
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 359

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggttggcgcc cttctggcgg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgetgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

30 <210> 360
 <211> 342

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 360

```

atgggagttt ctgatgtgcc gogcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacaccacc aggacatcaa catcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcagggttac tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccag ctactcacta ttacacttat tatacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

10 <210> 361
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20 <400> 361

```

atgggagttt ctgatgtgcc gogcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggagtcggg gtccaggacg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttca tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaactgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacggtec gcatacttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

25 <210> 362
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 362

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggagaggac ctccaccac taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcgtgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaactctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac 240
tacaaccogg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

5 <210> 363
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 363

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggaatgctcg caccagcctg tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctc gtgacctgga aacagctacc 180
atcagcggcc ttaaactctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaacctcatg cggacggacc gcatacttac caagagtgc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

15
20 <210> 364
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 364

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcagggtgag cgcgttcogg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtatgggttc tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaactctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcatg ctgacggtec gcatacttac tctgaatacc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

30 <210> 365
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
35

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 365

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggggtgctggg caggaggggtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgctgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240

ttcaaccacg ctacccatga ataccaatac gagcttactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

<210> 366
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

15

<400> 366

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggactccacc caattctggt cataattatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgac tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccoga atacctatga atacacatat caattcactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

20

<210> 367
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30

<400> 367

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggggtcgtccc gaactggatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatgctgga aacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tataaccoga ctacgtatga atacacatac ttacctatc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

<210> 368
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 368

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtccggcgg gttcatgcgg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcagggtta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

15

<210> 369
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 369

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggattccga aggtccttct tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
aaaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgctgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccoga gaacgcataa attatttttc cagcaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

25

<210> 370
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 370

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcagggttc gcgtccgatg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctggg tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tacgacccga catctaattc gtacaattac aaccagactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 371
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 371

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcagggtggg ctgggtgggtg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc gtgacgttct gacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgaagc ctgacgggtc acatatatac caggcagtgc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 372
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 372

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggaaccctgc ttctaaagac tatcaatatt accgcatac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcagggttc gacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt 240
tacaaccggg ctactcatga gtataaatat gactcgactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 373
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 373

5

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggagatcatc agcaaccgcc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcgtgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
ttcaactggg ccactcatga gtacatatac cactcaactc caatttccat taattaccgc      300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 374

<211> 342

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 374

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcattccgg tccacgagaa tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtcagggtta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
ttcaaccgga ttacacatta ctattactac gagctgactc caatttccat taattaccgc      300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

20

<210> 375

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30

<400> 375

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacgggtggg cctgagcgtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtatgggttc tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctag cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 376

<211> 342

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 376

10
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggggggggca ccgggcgggtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgctgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac 240
tacaaccogg atactcatga atacaaatac catcaatata caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccata ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 377
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 377

20
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtt ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcaggttcc gcgtccgatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac 240
tggttcaagg aataccgtga agaccgaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa 300
ccatcccagc accatcacca ccaccac 327

<210> 378
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 378

30
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggagcgtcgg gggcatgata taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatggttac tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac 240
tacaaccogg ctactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccata ccagcaccat caccaccacc ac 342

5	<210> 379 <211> 342 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 379	
	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60 ctgatcagct ggtgggcccc cgtcgaccgg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120 acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctc gtgacgttta cacagctacc 180 atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240 aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc 300 acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342	
15	<210> 380 <211> 342 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 380	
	atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60 ctgatcagct ggtgggcccc cgtcgaccgg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120 acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctc gtgacgttta cacagctacc 180 atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240 aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc 300 acagaaattg acaaaccatg ccagcaccac caccaccacc ac 342	
25		
30	<210> 381 <211> 342 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
35		
	<400> 381	

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggaaagccag ctataccggc tacaactatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc gtgacgttat gacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttc 240
tacaatccgg atactcatca atacacatac cgtcgcattc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 382
<211> 342
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 382

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtcgggtgg ccaggctctc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac 240
tacaaccctg ctactcatga atacaatac catcagactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

15 <210> 383
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

25 <400> 383

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtactctgg tgattaccat taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgga aacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tacaaccctg ctactcatca ctacaagtac gagcagacac caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

30 <210> 384
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 384

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagttggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggatcgtcca gggggggcgc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatggttac tacagctacc      180

atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccctt caactcatga atacaaatac catcagactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

5

<210> 385

<211> 342

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 385

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtcggccgt ccgctggcgg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
tacaaccgcg gtactcatgt atacatatac gatcagttcc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccate ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

20 <210> 386

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 386

30

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggaggccag gcgcttgacg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatggttac tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
tacaaccgcg ctactatgga gtacacatat cagcggactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccate ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 387
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 387

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggttgcagcc cctctggagg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtctgga cacagctacc      180
atcagcggac ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaacccgatg ttgacggtec ccattgcttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccata ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

15

<210> 388
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 388

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgcctc ccaggggaac taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgctgttaa aacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
ttcaaccggg ctactcatga atacatatac catacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccata ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

25

<210> 389
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 389

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtgcctcga cgggcagttg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gttctatcgt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactgg      240
tacaacctcg cgactcatga atacaactac cgtgtgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 390

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 390

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacacttc aggtgcttca tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt actctgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacgaccctg attgcatta ttacaactac aatatgggtc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 391

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 391

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggattctgg taatggtact tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt accgtgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccogg ctactcacga atatacatac gagctgcgtc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 392

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 392

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctaccacccc caccagcctg      60
ctgatacagct ggcggcccaac cagccaggte taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acaacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
tttaactatg ctactcacga atacatatac cataccattc caatttccat taattacegc      300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

5

<210> 393
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

15

<400> 393

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggaagtgcga cgggtcggcc taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgacctgca gacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctat cactgactat      240
tacaaccogg atacacatga gtataaatac catgtgtgcg caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

20

<210> 394
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 394

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtcgctcgt gatgggggtg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccctt ctacttatga atacaaatac aatacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

30

<210> 395
 <211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 395

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60

ctgatcagct ggcacgcggg catggcggtg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgacgttct gacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt      240
ttcaatccgg ttaactatga atacatgtat catacgtatc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 396

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 396

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60

ctgatcagct ggggtgtccgc gagggggcgg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaacctag aaacttatga atatcattac tategcactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 397

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 397

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtgggttcgg cacctcgctc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgacctgaa aacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tttaaccdeg ttactcatga atacgaatat catacgactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 198
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 398

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtccgcgac ccggacctg taccaatatt accgaatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttca tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tacaacatgg ttacttatga atacaactac catcttactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 399
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 399

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ttgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggaccaagtt gttggggcggg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtcctgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacttt 240
ttcaaccctc gtactcatga atatcaatat cacacgactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 400
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 400

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggagggcgctc gggcgggctg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gttctgttaa cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgaactt      240
tacaaccogg ctacttatga gtacatatat cataccactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 401

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 401

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggcgggcgg ggcgcaccacg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttac tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgaactt      240
tacaaccogg ctactcatga atactactat gagaccacgc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 402

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 402

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtactcgca gcccttgacg taccaatatt accgcatac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacgttaa cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgaactc      240
tacaaccogg agacacatga atacacttac cacctgaactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 403

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5

<400> 403

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggagttctgc aacaagacct taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgacttt      240
ttcaaccgga ctacgcacga atactattat catacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

10

<210> 404
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 404

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtccgtcga gaggtccgtg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccggt ctactcatga atacaattac ctacgcactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

25

<210> 405
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 405

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcaagatac ctccagttat catcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgactat      240
ttcaaccggt ctaccatga atacatctac cgtaccatc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342
    
```

<210> 406
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 406

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtctagctc tcatcgccgc tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gttcgggtgc tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
ttcaaccacg acactcatga atacctatac catgccaccc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 407
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 407

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggataataa ttctaactca tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctt acgacctgcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaacctcata ctgagggtga gcatacttat catgaatcgc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

25

<210> 408
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 408

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggcgcggtgtt ggtcgacatg taccaatatt accgcacac ttaaggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtggtgttct gacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcatg ttgacgggccc gcacacctac tatgaatctc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 409
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 409

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggatgttctg ggggatgtcc taccaatatt accgcacac ttaaggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctt acggtgttca tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
ttcaaccogg ctacgcctga atacatctac catgtgactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 410
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 410

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggacgctgca ccggaagaac taccaatatt accgcacac ttaaggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtggtgttgt tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tacaaccogg caactcatga atacgactac cgaacaactc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 411
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 411

5

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcett      60
ctgatcagct ggacacaagg cagtactcat taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtatgggtta cacagctacc      180
atcaggggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240

ttcgaccgct ctactcatga gtataaatac cgtacgactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 412

<211> 342

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 412

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcacgaacg tgacggaaat agacaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgggtgttcg tacagctacc      180
atcaggggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tttaaccgca ctacacatga atacatatat cagacaactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

20

<210> 413

<211> 342

25

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 413

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggactccgg tgaaaacaat taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtgggtgttcg tacagctacc      180
atcaggggcc ttaaaccctg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
tacaaccgca agactcatga atataattat cttactattc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 414
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 414

```

atggggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct gggggagccc cttgatcgag taccaatatt accgcatac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtctgtc tacagctacc 180

atcagcggcc tcaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240

ttcaaccggg ctactcatga atacacatac catgtgagtc caatttccat taattaccgc 300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

```

15

<210> 415
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 415

```

atggggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60

ctgatcagct ggtctgcaac aaacaaaact taccaatatt accgcatac ttacggcgaa 120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc 180

atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240

tttaaccgga ctacacatga atacatatat cagacaactc caatttccat taattaccgc 300

acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

```

25

<210> 416
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 416

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggatgaccc agctgcaaac cgacaatatt accgcacac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacctgcg tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
tacaaccogg ctacccatca atacaaatac tctcagagtc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 417
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 417

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggtactggga ggggctgccc taccaatatt accgcacac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc gtgacgttaa cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactgg 240
tacaaccccg acacccatga gtatatatac catagatc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 418
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 418

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggagcgcgcc gtggcgacc taccaatatt accgcacac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
ttaaacccta acacgcttga atacacctac cagcgcattc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 419
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 419

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcaggcggc caaccactcg taccaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgaattt      240
ttcaatectg tcaactcatga atacaaatac cgtacaattc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 420

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 420

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcattcagg acgagggttc tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcacg ctgacggtec gcacacttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 421

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 421

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggaataacgg aggacgcaat tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcacg ctgacggtec gcacacttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 422

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 422

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggtcgtgcc gcaggggatg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120

acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgtttc tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
ttcaaccggg caaccatga atacaattat cattcaattc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

10

<210> 423

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400>. 423

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggcgagcaa cggggggacg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgtttc tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacget      240
ttcaacccaa ctactcatga atacaattat tttaacaactc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

25

<210> 424

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 424

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct ggttgccggg caagctgagg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgcy tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcatg ctgacggtec gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 425
<211> 341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 425
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggacgctcc aacctccgc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgaccat 240
aaaccgcatg ctgacggtec gcatacttac catgaatacc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 426
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 426
atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggacgctcc aacctccgc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc 180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcatg ctgacggtec gcacacttac catgaatata caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 427
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 427

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacccctgc taataaatct taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcttc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacctat      240
aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatacc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 428

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 428

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctcc ggctgttact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcttc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 429

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 429

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacccctgc taataaatct taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcttc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacctat      240
aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 430

<211> 327

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 430

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggacccctgc taataaatct taccatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaacatg      240

atgcatgttg aatactctga atacccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccaga accatcacca ccaccac                                     327

```

10 <210> 431

<211> 342

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 431

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctgg tgctgttact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgaccat      240
aaaccgcatg ctgacggtcc gcatacttac catgaatacc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaacctac ccagcaccat caccaccacc ac                                     342

```

<210> 432

<211> 342

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

30 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 432

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggacgctcc aacctccgc taccatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtctgtc cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcacg ctgacggtcc gcatacttac catgaatcgc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 433
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 433

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggacgctcc ggctgttact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat 240
aaaccgcacg ctgacggtcc gcacacttac catgaatcgc caatttccat taattaccgc 300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac 342

<210> 434
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 434

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg 60
ctgatcagct gggattcagg acgaggttcc tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa 120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctt acgacgttta cacagctacc 180
atcagcggcc ttaaaccctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacatg 240
atgcatgttg aatacactga acatccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa 300
ccatcccagc accatcacca ccaccac 327

<210> 435
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 435

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctcc ggctgttaact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

5

<210> 436
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

15

<400> 436

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctcc aacctccgcg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat aócatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

20

<210> 437
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 437

30

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctgg tgctgttaact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcatg ctgacgggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac                          342

```

<210> 438
<211> 327

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 438

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctcc aacctcccgc taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcgggc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaacatg      240
atgcatgttg aatactctga atacccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300

ccatcccagc accatcacca ccaccac      327

```

10

<210> 439
<211> 342
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
20 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 439

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct gggacgctgg tgctgttact taccagtatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagtgc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcgggc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactat      240
aaaccgcacg ctgacgggtc gcacacttac catgaatata caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaaccat ccagcaccat caccaccacc ac      342

```

25 <210> 440
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 440

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtatcctgg ccaaccaaca tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120
acaggaggea atagccctgt ccaggagttc attgtgcctt acctggttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgactac      240
gcttacaaag aatactctga ataccaatt tocattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ccatcccagc accatcacca ccaccac      327

```

<210> 441
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 441

```

atgggagttt ctgatgtgcc ggcgcacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggcaaagtgc aaccagccaa tatcaatatt accgcacac ttacggcgaa      120

acaggaggea atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacat      240
aaaccgcacg ctgacggtcc gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac      342

```

<210> 442
 <211> 669
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 442

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggttgccggg caagctgagg taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctgcg tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaacatg      240
atgcatgttg aatactctga atacccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ggtagcggct ctggttccgg cagcggctcc ggcagcggct ctggcagcgg ttctgggtcc      360
gtttctgatg tgccgcgcga cctggaagtg gttgctgcc accccaccag cctgctgatc      420
agctggctct cgcgtctgaa agttgcgcga tattaccgca tcaettacgg cgaaacagga      480
ggcaatagcc ctgtccagga gttcactgtg cctaaaaacg ttacacagc taccatcagc      540
ggccttaaac ctggcggtga ttataccatc actgtgtatg ctgtcactag gttccgcgac      600
taccagccaa ttccattaa ttaccgcaca gaaattgaca aaccatgcc gcaccaccac      660
caccaccac                                     669

```

<210> 443
 <211> 669
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 443

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtctgcgcg totgaaagt ggcgatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta aaacggtta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaggttc      240

cgcgactacc agccaatttc cattaattac cgcacagaaa ttgacaaagg tagcggctct      300
ggttccggca gcggctccgg cagcggctct ggcagcgggt ctggttccgt ttctgatgtg      360
ccgcgcgacc tggaaagtgt tgctgccacc cccaccagcc tgctgatcag ctggttgcg      420
ggcaagctga ggtaccaata ttaccgcac acttacggcg aaacaggagg caatagccct      480
gtccaggagt tcactgtgcc tcatgacctg cgtacagcta ccatcagcgg ccttaaacct      540
ggcggttatt ataccatcac tgtgtatgt gtcactaaca tgatgcattg tgaatactct      600
gaatacccaa ttccattaa ttaccgcaca gaaattgaca aaccatgcc gcaccaccac      660
caccaccac                                     669

```

<210> 444
 <211> 669
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 444

5

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggggtggccgg ggccggaggac taccaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctc atgacctggt tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacatg      240
atgcatgttg aatacactga acatccaatt tccattaatt accgcacaga aattgacaaa      300
ggtagcggct ctgggtccgg cagcggctcc ggcagcggct ctggcagcgg ttctggttcc      360
gtttctgatg tgccgcgcga cctggaagtg gttgctgcc accccaccag cctgctgac      420
agctggtctg cgcgtctgaa agttgcgcga tattaccgca tcacttacgg cgaaacagga      480
ggcaatagcc ctgtccagga gttcactgtg cctaaaaacg tttacacagc taccatcagc      540
ggccttaaac ctggcggtga ttataccatc actgtgtatg ctgtcactag gttccgcgac      600
taccagccaa ttccattaa ttaccgcaca gaaattgaca aaccatgcc aaccaccac      660
caccaccac                                     669

```

<210> 445

<211> 669

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 445

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatcagct ggtctgcgcg tctgaaagt ggcgatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta aaaacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaggttc      240
cgcgactacc agccaatttc cattaattac cgcacagaaa ttgacaaagg tagcggctct      300
ggttccggca gcggtccgg cagcggctct ggcagcgggt ctggttcgt ttctgatgtg      360
ccgcgcgacc tggaagtggg tgctgccacc cccaccagcc tgctgatcag ctgggtggcc      420
ggggcggagg actaccaata ttaccgcac acttacggcg aaacaggagg caatagccct      480
gtccaggagt tcactgtgcc tcatgacctg gttacagcta ccatcagcgg ccttaaacct      540
ggcgttgatt ataccatcac tgtgtatgct gtcactgaca tgatgcatgt tgaatacact      600
gaacatccaa ttccattaa ttaccgcaca gaaattgaca aaccatgcc aaccaccac      660
caccaccac                                     669

```

20

<210> 446

<211> 684

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 446

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatecagct gggattcagg acgaggttcc tatcaatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtccggttca tacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactgacat      240
aaaccgcatg ctgacggtec gcatacttac catgaatctc caatttccat taattaccgc      300
acagaaattg acaaaggtag cggctctggt tccggcagcg gctccggcag cggctctggc      360
agcggttctg gttccgtttc tgatgtgccg cgcgacctgg aagtgggtgc tgccaccccc      420
accagcctgc tgatcagctg gtctgcgcgt ctgaaagttg cgcgatatta ccgcatcact      480
tacggcgaaa caggaggcaa tagccctgtc caggagtcca ctgtgcctaa aaacgtttac      540
acagctacca tcagcggcct taaacctggc gttgattata ccatcactgt gtatgctgtc      600
actaggttec gcgactacca gccaatctcc attaattacc gcacagaaat tgacaaacca      660
tgccagcacc accaccacca ccac                                     684

```

10

<210> 447

<211> 684

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 447

```

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg      60
ctgatecagct ggtctgcgcg tctgaaagtt gcgcgatatt accgcatcac ttacggcgaa      120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgccta aaaacgttta cacagctacc      180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcactg tgtatgctgt cactaggttc      240
cgcgactacc agccaatttc cattaattac cgcacagaaa ttgacaaagg tagcggctct      300
ggttccggca ggggtccggc cagcggctct ggcagcgggt ctggttccgt ttctgatgtg      360
ccgcgcgacc tggaagtggg tgctgccacc cccaccagcc tgctgatcag ctgggattca      420
ggacgagggt cctatcaata ttaccgcac acttacggcg aaacaggagg caatagccct      480
gtccaggagt tcaactgtgc tggtcgggt catcacgcta ccatcagcgg ccttaaacct      540
ggcgttgatt ataccatcac tgtgtatgct gtcactgacc ataaaccgca tgctgacggg      600
cgcatactt accatgaatc tccaatttcc attaattacc gcacagaaat tgacaaacca      660
tgccagcacc accaccacca ccac                                     684

```

5	<210> 448		
	<211> 684		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<221> fuente		
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 448		
	atggggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg	60	
	ctgatttctt ggtgggcacc ggttgatcgt tatcagtatt ategcatdac ctatggtgaa	120	
	accgggtggtt attctccggt tcaggaattt accgttcctc gcgacgttta taccgcaacc	180	
	attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttagccgt taccgattat	240	
	aaaccgcattg cagatggtcc gcatacctat catgaaagcc cgattagcat taactatcgc	300	
	accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcagggtc tggttctggt	360	
	agtggtagcg gcagcgtttc agatgtgcct cgcgacctgg aagtggggc agccacaccg	420	
	acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta ccgtattact	480	
	tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta ccgtgccgaa aaatgtgtac	540	
	acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagtg	600	
	accggttttc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaaccg	660	
	tgccagcatc accaaccatca tcac	684	
15	<210> 449		
	<211> 684		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<221> fuente		
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 449		

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaggttggtg cagcaadccc gaccagcctg      60
ctgatttctt ggacccaggg tagcacacat tatcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggg tcaggaattt accgttcctg gtatggttta taccgcaacc      180
attageggtc tgaaacgggg tgttgattac accattaccg tttacgccgt taccgattat      240
ttcgatcggg ccacccatga atataaatat cggaccaccc cgattagcat taactatcgc      300
accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcagggtc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgtttc agatgtgcct cgcgacctgg aagtggggc agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta cctattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta cctgcccga aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagt      600
accggttttc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaacgg      660
tgccagcatc accaccatca tcac                                     684

```

<210> 450
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 450

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgatttctt ggcattgaacg tgatggtagc cgtcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggg tcaggaattt accgttcctg gcgggtgttcg taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaacgggg tgttgattac accattaccg tttacgccgt taccgattat      240
ttcaatccga ccacccatga atatatttat cagaccaccc cgattagcat taactatcgc      300
accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcagggtc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgtttc agatgtgcct cgcgacctgg aagtggggc agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta cctattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta cctgcccga aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagt      600
accggttttc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaacgg      660
tgccagcate accaccatca tcac                                     684

```

<210> 451
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 451

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgatttctt ggtattggga aggtctgccc tatcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattc accgttcttc gcgacgttaa taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattac accattaccg ttacgcccgt taccgattgg      240
tacaaccctg ataccatga atatatttat cataccattc cgattagcat taactatcgc      300
accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcagggtc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgtttc agatgtgccc cgcgacctgg aagtgggtgg agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta ccgtattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta ccgtgccgaa aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagtg      600
accggttttc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaacgg      660
tgccagcatc accaccatca tcac      684

```

5 <210> 452
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 452

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgatttctt gggcaagcaa tcgtggcacc tatcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttcttc ggggtgttcc taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaacccggg tgttgattac accattaccg ttacgcccgt taccgatgca      240
titaatccga ccacccatga atataattat ttaccacccc cgattagcat taactatcgc      300

accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcagggtc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgtttc agatgtgccc cgcgacctgg aagtgggtgg agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta ccgtattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta ccgtgccgaa aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagtg      600
accggttttc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaacgg      660
tgccagcatc accaccatca tcac      684

```

20 <210> 453
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5

<400> 453

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgatttctt gggatgcacc gaactctcgt tatcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttcctg gcggtctgag caccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattacgg ttacgccgt taccgattat      240
aaaccgcatg cagatggtcc gcatacctat catgaaagcc cgattagcat taactatcgc      300
accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcaggttc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgttcc agatgtgcct cgcgacctgg aagtgggtgg agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta ccgtattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta ccggtccgaa aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagtg      600
acccgtttcc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaaccg      660
tgccagcacc accaccatca tcac                                     684
    
```

10 <210> 454
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 454

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaggttggtg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgatttctt gggatgcagg tgcagttacc tatcagtatt atcgcatcac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttcctg gcggtgttcg taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattacgg ttacgccgt taccgattat      240
aaaccgcatg cagatggtcc gcatacctat catgaatata cgattagcat taactatcgc      300
accgaaattg ataaaggtag cggtagcggg tcaggtagcg gatcaggttc tggttctggt      360
agtggtagcg gcagcgttcc agatgtgcct cgcgacctgg aagtgggtgg agccacaccg      420
acttctctgc tgattagctg gtctgcacgt ctgaaagttg cccgttatta ccgtattact      480
tatggcgaaa caggcggaaa tagccctgtg caagaattta ccggtccgaa aaatgtgtac      540
acagccacca tctctggcct gaaacctggc gtggactaca caatcacagt ttatgcagtg      600
acccgtttcc gtgattatca gccgatcagc atcaattatc gtacagagat cgataaaccg      660
tgccagcacc accaccatca tcac                                     684
    
```

20

<210> 455

<211> 684
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 455

10

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggtctgcacg tctgaaagtt gcccgttatt atcgcattac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accgttccga aaaatgttta taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttatgcagt taccggtttt      240
cgtgattatc agccgattag cattaactat cgcaccgaaa ttgataaagg tagcggtagc      300
ggttctggta gcggttcagg ttctggttct ggtagtggta gcggcagcgt ttcagacgtg      360
cctcgtgatt tagaagtggg ggcagccaca cgcacctcac tgctgatttc ttggtgggca      420
ccggttgatc gttatcagta ttatcgcatc acatacggcg aaacaggcgg aaatagccct      480
gtgcaagaat tcaccgtacc gcgtgatgtg tataccgccca caatttctgg tttaaaacct      540
ggcgtggact acacaatcac agtttatgcc gtgaccgatt ataaaccgca tgcagatggg      600
ccgcatacct atcatgaaag ccgatctct atcaattatc gcacagagat cgataaacgg      660
tgtcagcatc accaccatca tcac                                     684

```

<210> 456
<211> 684
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 456

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggtctgcacg tctgaaagtt gcccggttatt atcgattac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accggtccga aaaatgttta taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttatgcagt taccggtttt      240
cgtgattatc agccgattag cattaactat cgcaccgaaa ttgataaagg tagcggtagc      300
ggttctggta gcggttcagg ttctggttct ggtagtggta gcggcagcgt ttcagacgtg      360
cctcgtgatt tagaagtggg ggcagccaca ccgacctcac tgcgtgatttc ttggaccag      420
ggtagcacac attatcagta ttatcgcatc acatacggcg aaacaggcgg aatagccct      480
gtgcaagaat tcaccgtacc ggggtatggtg tataccgccca caatttctgg tttaaaacct      540
ggcgtggact acacaatcac agtttatgcc gtgaccgatt atttcgatcg cagcaccat      600
gaatataaat atcgtaaccac ccgatctct atcaattatc gcacagagat cgataaaccg      660
tgtcagcatc accaccatca tcac                                     684

```

<210> 457

<211> 684

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 457

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgatctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggtctgcacg tctgaaagtt gcccggttatt atcgattac ctatggtgaa      120
accggtggta attctccggt tcaggaattt accggtccga aaaatgttta taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttatgcagt taccggtttt      240
cgtgattatc agccgattag cattaactat cgcaccgaaa ttgataaagg tagcggtagc      300
ggttctggta gcggttcagg ttctggttct ggtagtggta gcggcagcgt ttcagacgtg      360
cctcgtgatt tagaagtggg ggcagccaca ccgacctcac tgcgtgatttc ttggcatgaa      420
cgtgatggta gccgtcagta ttatcgcatc acatacggcg aaacaggcgg aatagccct      480
gtgcaagaat tcaccgtacc ggggtgtgtt cgtaccgccca caatttctgg tttaaaacct      540
ggcgtggact acacaatcac agtttatgcc gtgaccgatt atttcaatcc gaccaccac      600
gaatataatt atcagaccac ccgatctct atcaattatc gcacagagat cgataaaccg      660
tgtcagcatc accaccatca tcac                                     684

```

15 <210> 458

<211> 684

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 458

```

atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggtctgcacg tctgaaagtt gcccgttatt atgcattac ctatggtgaa      120
accggtggtt attctccggt tcaggaattt accgttccga aaaatgttta taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttatgcagt taccggtttt      240
cgtgattatc agccgattag cattaactat cgcaccgaaa ttgataaagg tagcggtagc      300
ggttctggtt gcggttcagg ttctggttct ggtagtgtta ggggcagcgt ttcagacgtg      360
cctcgtgatt tagaagtggg ggcagccaca ccgacctcac tgetgatttc ttgggatgca      420
ccgaccagcc gttatcagta ttatcgcatc acatacggcg aaacaggcgg aaatagccct      480
gtgcaagaat tcaccgtacc ggggtgtctg agcaccgcca caatttctgg tttaaaacct      540
ggcgtggact acacaatcac agtttatgcc gtgaccgatt ataaaccgca tgcagatggg      600
ccgcatacct atcatgaaag ccgatctct atcaattatc gcacagagat cgataaaccg      660
tgtcagcatc accaccatca tcac                                     684

```

5 <210> 459
 <211> 684
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 459

```

15 atgggtgttt ctgatgttcc gcgatgctg gaagttgttg cagcaacccc gaccagcctg      60
ctgattagct ggtctgcacg tctgaaagtt gcccgttatt atgcattac ctatggtgaa      120
accggtggtt attctccggt tcaggaattt accgttccga aaaatgttta taccgcaacc      180
attagcggtc tgaaaccggg tgttgattac accattaccg tttatgcagt taccggtttt      240
cgtgattatc agccgattag cattaactat cgcaccgaaa ttgataaagg tagcggtagc      300
ggttctggtt gcggttcagg ttctggttct ggtagtgtta ggggcagcgt ttcagacgtg      360
cctcgtgatt tagaagtggg ggcagccaca ccgacctcac tgetgatttc ttgggatgcc      420
ggtgcagtta cctatcagta ttatcgcatc acatacggcg aaacaggcgg aaatagccct      480
gtgcaagaat tcaccgtacc ggggtgtgtt cgtaccgcca caatttctgg tttaaaacct      540

ggcgtggact acacaatcac agtttatgcc gtgaccgatt ataaaccgca tgcagatggg      600
ccgcatacct atcatgaata tccgatctct atcaattatc gcacagagat cgataaaccg      660
tgtcagcatc accaccatca tcac                                     684

```

20 <210> 460
 <211> 666
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 460

```

atggggcgtga gtgatgttcc gcgtgatctg gaagtgggtg cagcaacccc gacgagcctg      60
ctgattagct ggtctgccc cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa      120
acggggcggtg actctccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg      180
attagcggcc tgaaaccggg tgtggattat accatcacgg tgtacgcggt taccggttc      240
cgcgattacc agccgattag catcaactat cgtacggaaa ttgaaaaagg ctctggttgc      300
ggcagtggta gcggtctctg tagtggcagc ggttctggca gtggtagcgt gtctgacgtc      360
ccgcgcgacc tggaagtgtg tgcagcgacc ccgaccagcc tgctgattag ttggtgggcc      420
ccggtggatc gttaccagta ttaccgcac accatgtggc aaaccgggtg taacagcccc      480
gtgcaagaat ttaccgtgcc gcgtgatgtt tataccgcga ccatctctgg tctgaaaccg      540
ggcgttgact acacgattac cgtttacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggt      600
ccgcatacgt accacgaaag tccgattagc atcaattatc ggaccgaaca tcaccatcac      660
catcac
    
```

<210> 461
 <211> 678
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

15

<400> 461

```

atgggcgtgt ctgatgttcc gcgtgatctg gaagtgggtg cggccacccc gacgagtctg      60
ctgattagct ggtctgccc cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa      120
acggggcggtg acagcccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg      180
atttctggcc tgaaaccggg tgtggattat accatcacgg tgtacgcggt taccggttc      240
cgcgattacc agccgattag catcaactat cgtacggaaa ttgaaaaagg cagtggtagc      300
ggctctggta gtggcagcgg ttctggcagt ggtagcggct ctggtagtgt aagcgacgtc      360
ccgcgcgacc tggaagtgtg tgcagcgacc ccgacgagcc tgctgatttc ttggtgggcc      420
ccggtggatc gttaccagta ttaccgcac accatgtggc aaaccgggtg caattctccg      480
gtgcaagaat tcaccgtgcc gcgtgatgtt tataccgcga cgattagcgg tctgaaaccg      540
ggcgttgact acacgattac cgtgtacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggt      600
ccgcatacgt accacgaatc tccgattagt atcaattatc ggaccgaagg cagtgggtgc      660
catcaccatc accatcac
    
```

20

<210> 462
 <211> 666

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 462

```

atgggcggtga gtgatgttcc gcgatgatctg gaagtgggtg cagcaacccc gacgagcctg      60
ctgattagct ggtctgccc cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa      120
acgggcggtga acagcccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg      180
atttgcggcc tgaaaccggg tgtggattat accatcacgg tgtacgcggt taccggttcc      240
cgcgattacc agccgattag catcaactat cgtacggaaa ttgaaaaagg cagtggtagc      300
ggctctggta gtggcagcgg ttctggcagt ggtagcggct ctggtagtgt aagcgacgtc      360
ccgcgcgacc tggaagtgtg tgcagcgacg ccgacgagcc tgctgatctc ttggtgggcc      420
ccggtggatc gttaccagta ttaccgcata acctatggcg aaaccgggtg taactctccg      480
gtgcaagaat ttaccgtgcc gcgatgatgtt tataccgcga cgatttctgg tetgaaaccg      540
ggcgttgact acacgattac cgtttacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggt      600
ccgcatacgt accacgaatc tccgattagt atcaattatc ggaccgaaca tcaccatcac      660
catcac

```

<210> 463

<211> 666

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 463

```

atgggcggtga gtgatgttcc gcgatgatctg gaagtgggtg cagcaacccc gacgagcctg      60
ctgattagct ggtctgccc cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa      120

acgggcggtga actctccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg      180
attagcggcc tgaaaccggg tgtggattat accatcacgg tgtacgcggt taccggttcc      240
cgcgattacc agccgattag catcaactat cgtacggaaa ttgaaaaagg cagtggtagc      300
ggctctggta gtggcagcgg ttctggcagt ggtagcggct ctggtagtgt aagcgacgtc      360
ccgcgcgacc tggaagtgtg tgcagcgacg ccgacgagcc tgctgatctc ttggtgggcc      420
ccggtggatc gttaccagta ttaccgcata acctatggcg aaaccgggtg taacagcccc      480
gtgcaagaat ttaccgtgcc gcgatgatgtt tataccgcga cgatttctgg tetgaaaccg      540
ggcgttgact acacgattac cgtttacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggt      600
ccgcatacgt accacgaatc tccgattagt atcaattatc ggaccgaaca tcaccatcac      660
catcac

```

5	<210> 464		
	<211> 666		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<221> fuente		
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 464		
	atgggcggtga gtgatgttcc gcgtgatctg gaagtgggtg cagcaacccc gacgagcctg	60	
	ctgattagct ggtctgcccg cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa	120	
	acgggcggtg actctccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg	180	
	attagcggcc tgaacccggg tgtggattat accatcacgg tgtacggcgt taccggttc	240	
	cgcgattacc agccgatttg catcaactat cgtacggaaa ttgaaaaagg cagtggtagc	300	
	ggctctggta gtggcagcgg ttctggcagt ggtagcggct ctggtagtgt aagcgacgtc	360	
	ccgcgcgacc tggagtttgt tgcagcgacg ccgacgagcc tgctgatctc ttggtgggcc	420	
	ccggtggatc gttaccagta ttaccgcac accatggcg aaaccgggtg taacagcccg	480	
	gtgcaagaat ttaccgtgcc gogtgatgtt tataccgcga ccctctctgg tctgaaaccg	540	
	ggcggttgact acacgattac cgtttacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggt	600	
	ccgcatacgt accacgaatc tccgattagt atcaattatc ggaccgaaca tcaccatcac	660	
	catcac	666	
15	<210> 465		
	<211> 666		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<221> fuente		
	<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 465		
25	<210> 466		
	<211> 666		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

atgggcgtga gcgatgttcc gcgtgatctg gaagtgggtg cagcaacccc gaccagcctg 60
ctgattagct ggtctgcccc cctgaaagtg gcacgttatt accgcatcac ctacggcgaa 120
acgggcggta acagtccggt tcaggaattt accgtgccga aaaatgttta taccgcaacg 180
attagcggcc tgaaaccggg tgtggattat accatcacgg tgtacggcgt tacccgtttc 240
cgcgattacc agccgattag catcaactat cgtacggaaa ttgaaaagg cagtggtagc 300
ggctctggta gtggcagcgg ttctggcagt ggtagcggct ctggtagtgt aagcgacgtc 360
ccgcgcgacc tggaagtgtg tgcagcgacg ccgaccagcc tgctgatcag ttggtgggcc 420
ccggtggatc gttaccagta ttaccgcac accatattggc aaaccgggtg taacagcccc 480
gtgcaagaat tcaccgtgcc gcgtgatgtt tataccgcga ccatctctgg tctgaaaccg 540
ggcgttgact acacgattac cgtttacgcg gttaccgatt ataaaccgca tgccgatggc 600
ccgcatacgt accacgaaag cccgatttgc atcaattatc ggaccgaaca tcaccatcac 660
catcac 666

- 5 <210> 466
<211> 190
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(21)
<223> Cualquier aminoácido
- 20 <220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(21)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(35)
<223> Cualquier aminoácido
- 30 <220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(35)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(55)
<223> Cualquier aminoácido
- 40 <220>
<221> misc_feature
<222> (46)..(55)
<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (64)..(83)

	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
5	<222> (64)..(83)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
	<220>
10	<221> MOD_RES
	<222> (89)..(98)
	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
15	<221> misc_feature
	<222> (89)..(98)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<220>
20	<221> MOD_RES
	<222> (105)..(114)
	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
25	<221> misc_feature
	<222> (105)..(114)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<220>
30	<221> MOD_RES
	<222> (118)..(137)
	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
35	<221> misc_feature
	<222> (118)..(137),
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
	<220>
40	<221> MOD_RES
	<222> (147)..(156)
	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
45	<221> misc_feature
	<222> (147)..(156)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<220>
50	<221> MOD_RES
	<222> (174)..(183)
	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
55	<221> misc_feature
	<222> (174)..(183)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
60	<400> 466

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

<210> 467

<211> 190

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

$\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

$$\langle 222 \rangle \quad (7) \dots (\bar{2}1)$$

<223> Cualquier aminoácido

 $\langle 220 \rangle$

<221> misc feature

	<222> (7)..(21)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
5	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (26)..(35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (46)..(55) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (46)..(55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (118)..(137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
65	<220>

<221> MOD_RES
 <222> (147)..(156)
 <223> Cualquier aminoácido

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (147)..(156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (174)..(183)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (174)..(183)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

20 <400> 467

```

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1      5      10      15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20      25      30

Xaa Xaa Xaa Ser Trp Trp Ala Pro Val Asp Arg Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
35      40      45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa
50      55      60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65      70      75      80

```

Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
85 90 95

Xaa Xaa Pro Arg Asp Val Tyr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100 105 110

Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
130 135 140

Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Asp Tyr Lys
145 150 155 160

Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Xaa Xaa Xaa
165 170 175

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
180 185 190

<210> 468

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(21)

15 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(21)

20 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(35)

25 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(35)

30 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (46)..(55)

35 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

	<222> (46)..(55)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
5	<220> <221> MOD_RES <222> (64)..(83) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (64)..(83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (89)..(98) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (89)..(98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (105)..(114) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (105)..(114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (118)..(137) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (118)..(137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (147)..(156) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (147) .. (156) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (174)..(183) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (174)..(183) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
65	<400> 468

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

<210> 469

5 <211> 190

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (7)..(21)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

	<221> misc_feature <222> (7) . . (21) <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
5	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (26) . . (35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (46) . . (55) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (46) . . (55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (64) . . (83) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (64) . . (83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (89) . . (98) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (89) . . (98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (105) . . (114) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (105) . . (114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (118) . . (137) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (118) . . (137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
65	

	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (147)..(156)
5	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (147) . . (156)
10	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (174) . . (183)
15	<223> Cualquier aminoácido
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (174) . . (183)
20	<223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
	<400> 469

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Ser Trp Tyr Trp Glu Gly Leu Pro Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

85

90

95

Xaa Xaa Pro Arg Asp Val Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100 105 110

Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
130 135 140

Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Asp Trp Tyr
145 150 155 160

Asn Pro Asp Thr His Glu Tyr Ile Tyr His Thr Ile Pro Xaa Xaa Xaa
165 170 175

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
180 185 190

<210> 470

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) . . (21)

15 <223> Cualquier aminoácido

5	<220> <221> misc_feature <222> (7)..(21) <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
10	<220> <221> MOD_RES <222> (26) . . (35) <223> Cualquier aminoácido
15	<220> <221> misc_feature <222> (26) . . (35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
20	<220> <221> MOD_RES <222> (46) . . (55) <223> Cualquier aminoácido
25	<220> <221> misc_feature <222> (46) . . (55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
30	<220> <221> MOD_RES <222> (64) . . (83) <223> Cualquier aminoácido
35	<220> <221> misc_feature <222> (64) . . (83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
40	<220> <221> MOD_RES <222> (89) . . (98) <223> Cualquier aminoácido
45	<220> <221> misc_feature <222> (89) . . (98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
50	<220> <221> MOD_RES <222> (105) . . (114) <223> Cualquier aminoácido
55	<220> <221> misc_feature <222> (105) . . (114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
60	<220> <221> MOD_RES <222> (118) . . (137) <223> Cualquier aminoácido
65	<220> <221> misc_feature <222> (118) . . (137)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (147) .. (156)
 <223> Cualquier aminoácido

10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (147) .. (156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (174)..(183)
 <223> Cualquier aminoácido

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (174)..(183)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<400> 470

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

<210> 471

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (21)

15 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

	<222> (7) . . (21)
	<223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"
5	<220> <221> MOD_RES <222> (26)..(35) <223> Cualquier aminoácido
10	<220> <221> misc_feature <222> (26) . . (35) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
15	<220> <221> MOD_RES <222> (46) . . (55) <223> Cualquier aminoácido
20	<220> <221> misc_feature <222> (46) . . (55) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
25	<220> <221> MOD_RES <222> (64) . . (83) <223> Cualquier aminoácido
30	<220> <221> misc_feature <222> (64) . . (83) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
35	<220> <221> MOD_RES <222> (89) . . (98) <223> Cualquier aminoácido
40	<220> <221> misc_feature <222> (89) . . (98) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
45	<220> <221> MOD_RES <222> (105) . . (114) <223> Cualquier aminoácido
50	<220> <221> misc_feature <222> (105) . . (114) <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"
55	<220> <221> MOD_RES <222> (118) . . (137) <223> Cualquier aminoácido
60	<220> <221> misc_feature <222> (118) . . (137) <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"
65	

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (147)..(156)
 <223> Cualquier aminoácido

5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (147) .. (156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (174) .. (183)
 <223> Cualquier aminoácido

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (174) .. (183)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

20

<400> 471

Glu Val Val Ala Ala Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Leu Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Ser Trp Asp Ala Pro Thr Ser Arg Tyr Gln Xaa Xaa Xaa
 35 40 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Xaa
 50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Gln Glu Phe Thr Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 85 90 95

Xaa Xaa Pro Gly Gly Leu Ser Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
100 105 110

Xaa Xaa Ala Thr Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
115 120 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr
130 135 140

Ala Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Asp Tyr Lys
145 150 155 160

Pro His Ala Asp Gly Pro His Thr Tyr His Glu Ser Pro Xaa Xaa Xaa
165 170 175

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
180 185 190

<210> 472

<211> 190

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (21)

15 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (7) .. (21)

20 <223> /nota="Esta región puede abarcar 1-15, 2-15, 1-10, 2-10, 1-8, 2-8, 1-5, 2-5, 1-4, 2-4, 1-3, 2-3 o 1-2 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(35)

25 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (26).. (35)

30 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (46) .. (55)

35 <223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (46) .. (55)

40 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (64) . . (83)
 <223> Cualquier aminoácido

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (64) . . (83)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (89) . . (98)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (89) . . (98)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (105)..(114)
 <223> Cualquier aminoácido

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (105)..(114)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (118) . . (137)
 <223> Cualquier aminoácido

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (118) . . (137)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 2-20, 2-15, 2-10, 2-8, 5-20, 5-15, 5-10, 5-8, 6-20, 6-15, 6-10, 6-8, 2-7, 5-7 o 6-7 restos"

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (147) . . (156)
 <223> Cualquier aminoácido

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (147) . . (156)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (174)..(183)
 <223> Cualquier aminoácido

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (174)..(183)
 <223> /nota="Esta región puede abarcar 0-10, 0-5, 1-10, 1-5 o 2-5 restos"

60 <400> 472

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

<210> 473

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3) . . (3)

15 <223> /reemplazar="Tyr"

<220>

<221> misc_feature

<222> (3) . . (3)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8) . . (8)
<223> Cualquier aminoácido

10 <400> 473

Asp Tyr Ala Gly Lys Pro Tyr Xaa Glu Tyr
1 5 10

15 <210> 474
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

25 <220>
<221> VARIANTE
<222> (3)..(3)
<223> /reemplazar="Tyr"

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (3) . . (3)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5) . . (5)
<223> /reemplazar="Arg" o "Gln" o "Thr"

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (5) . . (5)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto de aquellos en la anotación para dicha posición"

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8) . . (8)
<223> Cualquier aminoácido
<400> 474

50

Asp Tyr Ala Tyr Lys Pro Tyr Xaa Glu Tyr

1 5 10

55 <210> 475
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(1)
 <223> /reemplazar="Asn"

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) . . (1)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3) . . (3)
 <223> /reemplazar="Tyr"

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3) . . (3)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4) . . (4)
 <223> /reemplazar="Phe"

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4) . . (4)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5) . . (5)
 <223> /reemplazar="Arg" o "Gln" o "Thr"

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5) . . (5)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto de aquellos en la anotación para dicha posición"

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8) . . (8)
 <223> Cualquier aminoácido

50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10) . . (10)
 <223> /reemplazar="His"

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10) . . (10)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10) . . (10)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

<400> 475

Asp Tyr Ala Tyr Lys Glu Tyr Xaa Glu Tyr
1 5 10

5 <210> 476
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4) . . (4)
 <223> /reemplazar="Tyr"

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) . . (5)
 <223> Cualquier aminoácido

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> /reemplazar="Lys"

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Cualquier aminoácido

45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8) . . (8)
 <223> /reemplazar="Thr"

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8) . . (8)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Cualquier aminoácido

60 <400> 476

Asp Tyr Tyr His Xaa Arg Xaa Glu Tyr Xaa
1 5 10

5 <210> 477
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4) . . (4)
 <223> /reemplazar="Tyr"

 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5) . . (5)
 <223> /reemplazar="His" o "Gln"

 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> /reemplazar="Lys"

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4) . . (6)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8) . . (8)
 <223> /reemplazar="Thr"

 40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

 45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10) . . (10)
 <223> /reemplazar="Pro"

 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10) . . (10)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

 55 <400> 477

 Asp Tyr Tyr His Lys Arg Thr Glu Tyr Gly
 1 5 10

 60 <210> 478
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> (1) . . (1)
 <223> /reemplazar="Asn"

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (1) . . (1)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

<220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> (6) . . (6)
 <223> /reemplazar="Asp"

<220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (6) . . (6)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto al resto en la anotación para dicha posición"

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (8) . . (8)
 <223> Cualquier aminoácido

30 <400> 478

Asp Met Met His Val Glu Tyr Xaa Glu Tyr
1 5 10

<210> 479
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 40 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (5) . . (6)
 <223> Cualquier aminoácido

<220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (8) . . (8)
 <223> Cualquier aminoácido

<400> 479

Asp Tyr Met His Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Tyr
1 5 10

55 <210> 480
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2) . . (2)
 <223> /reemplazar="Tyr"

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) . . (2)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) . . (5)
 <223> Cualquier aminoácido

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> /reemplazar="Arg"

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6) . . (6)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7) . . (7)
 <223> Cualquier aminoácido

35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8) . . (8)
 <223> /reemplazar="Ile" o "Leu" o "Met"

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8) . . (8)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto de aquellos en la anotación para dicha posición"

45 <400> 480

50 **Asp Met Tyr His Xaa Lys Xaa Val Tyr Gly**
1 5 10

<210> 481
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2) . . (3)
 <223> /reemplazar="Phe"

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) . . (3)
 5 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (6) . . (6)
 <223> Cualquier aminoácido

 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (11) . . (11)
 <223> Cualquier aminoácido

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (13) . . (15)
 <223> Cualquier aminoácido

 <400> 481

Asp Tyr Tyr Asn Pro Xaa Thr His Glu Tyr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
 25

 <210> 482
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 35

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2) . . (3)
 <223> /reemplazar="Phe"
 40

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) . . (3)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"
 45

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5) . . (5)
 50 <223> /reemplazar="Leu"

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5) . . (5)
 55 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (6) . . (6)
 <223> Cualquier aminoácido

 <220>
 <221> VARIANTE

<222> (7) . . (7)
 <223> /reemplazar="Ser"

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7) . . (7)
 <223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9) . . (9)
 <223> Cualquier aminoácido

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Cualquier aminoácido

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(15)
 <223> Cualquier aminoácido

25 <400> 482

Asp Tyr Tyr Asp Pro Xaa Thr His Xaa Tyr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

30 <210> 483
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> /reemplazar="Phe"

45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3) . . (3)
 <223> /reemplazar="Arg"

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) . . (3)
 <223> /nota="Los restos dados en la secuencia no tienen preferencia respecto de aquellos en las anotaciones para dichas posiciones"

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6) . . (6)
 <223> Cualquier aminoácido

60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (11) . . (11)
 <223> /reemplazar="Ile"

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (11) . . (11)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha
posición"
```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13) .. (13)
<223> Cualquier aminoácido

```
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (15) .. (15)  
<223> /reemplazar="Tyr"
```

```
<220>
<221> misc_feature
<222> (15) .. (15)
<223> /nota="El resto dado en la secuencia no tiene preferencia respecto del resto en la anotación para dicha posición"
```

<400> 483

Asp Tyr Lys Pro His Xaa Asp Gly Pro His Thr Tyr Xaa Glu Ser
1 5 10 15

<210> 484
<211> 95
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
```

<400> 484

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

Ser. Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Met
65 70 75 80

His Ser Glu Tyr Arg Gln Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

<210> 485
<211> 94

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 485

```

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln Tyr Tyr
          20          25          30

Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu Phe
          35          40          45

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

Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Met His
65          70          75          80

Ser Glu Tyr Arg Gln Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
          85          90

```

10

<210> 486

<211> 102

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 486

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

Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln Glu
35 40 45

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

Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr Met
65 70 75 80

His Ser Glu Tyr Arg Gln Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu
85 90 95

Ile Asp Lys Pro Cys Gln
100

<210> 487

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: marcador 6xHis sintético"

<400> 487

His His His His His His
1 5

<210> 488

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<220>

<221> misc_feature

<222> (96) .. (113)

<223> /nota="Esta región puede abarcar 3, 6, o 9 repeticiones de "Pro-Ala"

<400> 488

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 489
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 489

Gly Ser Gly Cys
1

<210> 490
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 490

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

Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Gln Val Pro Arg Pro Met Tyr Gln
20 25 30

Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Asn Ser Pro Val Gln
35 40 45

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

Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr Ala Val Thr Asp Tyr
65 70 75 80

Met His Ser Glu Tyr Arg Gln Tyr Pro Ile Ser Ile Asn Tyr Arg Thr
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln His His His His His His
100 105

<210> 491
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 491

Phe Lys Gly Asp Ser Phe Thr Arg Thr Pro Pro Leu Asp Pro Arg Glu
 1 5 10 15

Leu Glu Ile

<210> 492
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 492

Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu
 1 5 10 15

Gly Thr Phe Glu Asp His Phe Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn
 20 25 30

Cys Glu Val Val Leu Gly Asn Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn
 35 40 45

Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val
 50 55 60

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

Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val
 85 90 95

Leu Ser Asn Tyr
 100

<210> 493
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 493

Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys
1 5 10

5 <210> 494
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 494

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

15 <210> 495
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 25 <400> 495

atgggagttt ctgatgtgcc gcgcgacctg gaagtgggtg ctgccacccc caccagcctg	60
ctgatcagct ggaaaacaga accaggccgc caccaatatt accgcatcac ttacggcgaa	120
acaggaggca atagccctgt ccaggagttc actgtgcctg gtggtgttcg tacagctacc	180
atcagcggcc ttaaacctgg cgttgattat accatcaactg tgtatgctgt cactgactgg	240
tacaacctgg tttctcatga atacgtatac catactaccc caatttccat taattaccgc	300
acagaaattg acaaaccatc ccagcaccat caccaccacc ac	342

REIVINDICACIONES

1. Un dímero de proteína similar a anticuerpo que comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3) que se une a IGF-IR con una K_D menor de 500 nM unido a un ¹⁰F_n3 que se une a EGFR con una K_D menor de 500 nM;
 5 en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_aSARLKVAX_b (SEC ID N°: 46), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_cKNVYX_d (SEC ID N°: 48) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_eRFRDYQX_f (SEC ID N°: 50),
 10 en el que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPHTYHESX_l (SEC ID N°: 139); y
 en el que X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k y l son números enteros seleccionados independientemente de 0 a 5.
- 15 2. El dímero de proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWSARLKVAR (SEC ID N°: 45), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PKNVYT (SEC ID N°: 47) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TRFRDYQP (SEC ID N°: 49); y un ¹⁰F_n3 de unión a EGFR que comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVDYQ (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVYT (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117).
- 25 3. El dímero de proteína similar a anticuerpo de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 90 % idéntica a SEC ID N°: 3 y el armazón de ¹⁰F_n3 de unión a EGFR tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 90 % idéntica a SEC ID N°: 112.
4. El dímero de proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a SEC ID N°: 3 y el armazón de ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a SEC ID N°: 112.
- 30 5. El dímero de proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR está unido covalentemente al ¹⁰F_n3 de unión a EGFR a través de un enlazador polipeptídico o de un resto de polietilenglicol.
- 35 6. El dímero de proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 5, en el que el enlazador polipeptídico comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 11.
7. El dímero de proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende además una cola C-terminal que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 217.
- 40 8. El dímero de proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende además una cola C-terminal que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 217.
- 45 9. El dímero de proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a IGF-IR comprende además una extensión N-terminal que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 71 y el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende además una extensión N-terminal que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 71.
- 50 10. El dímero de proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 6 que comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 90 % idéntica a una cualquiera de las SEC ID N°: 126-132.
- 55 11. Una proteína similar a anticuerpo que comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3) que se une a EGFR con una K_D de menos de 500 nM, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 21-30 de SEC ID N°: 112, un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 51-56 de SEC ID N°: 112 y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en los aminoácidos 76-92 de SEC ID N°: 112.
- 60 12. Una proteína similar a anticuerpo que comprende un décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3) que se une a EGFR con una K_D de menos de 500 nM, en el que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle BC que tiene la secuencia de aminoácidos X_gWAPVDYQX_h (SEC ID N°: 137), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos X_iRDVYX_j (SEC ID N°: 138) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos X_kDYKPHADGPHTYHESK_l (SEC ID N°: 139); y en el que X es cualquier aminoácido y a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k y l son enteros seleccionados independientemente de 0 a 5.
- 65 13. La proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 12, en la que el ¹⁰F_n3 de unión a EGFR comprende un bucle

BC que tiene la secuencia de aminoácidos SWWAPVDRYQ (SEC ID N°: 115), un bucle DE que tiene la secuencia de aminoácidos PRDVYT (SEC ID N°: 116) y un bucle FG que tiene la secuencia de aminoácidos TDYKPHADGPHTYHESP (SEC ID N°: 117).

- 5 14. La proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que además comprende un segundo décimo dominio de fibronectina de tipo III (¹⁰F_n3).
15. La proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 14, en la que el segundo ¹⁰F_n3 se une a IGF-IR.
- 10 16. La proteína similar a anticuerpo de las reivindicaciones 14 o 15, en la que el segundo ¹⁰F_n3 está unido covalentemente al ¹⁰F_n3 de unión a EGFR mediante un enlazador polipeptídico o un resto de polietilenglicol.
- 15 17. El dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, que además comprenden un resto farmacocinético (FC) seleccionado entre: un resto de polioxialquileo, una proteína de unión a albúmina sérica, ácido siálico, albúmina sérica, una proteína de unión a inmunoglobulina, transferrina, un Fc y un fragmento de Fc.
- 20 18. El dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 17, en donde el resto FC es polietilenglicol.
- 25 19. El dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de la reivindicación 18, en donde el polietilenglicol es de entre 0,1 kDa y 150 kDa.
- 30 20. El dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de las reivindicaciones 18 o 19, en donde el polietilenglicol se une al dímero de proteína similar a anticuerpo o a la proteína similar a anticuerpo mediante un resto de aminoácido de Cys.
21. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la composición está esencialmente libre de pirógenos.
22. El dímero de proteína similar a anticuerpo o la proteína similar a anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en el tratamiento del cáncer.

Figura 1

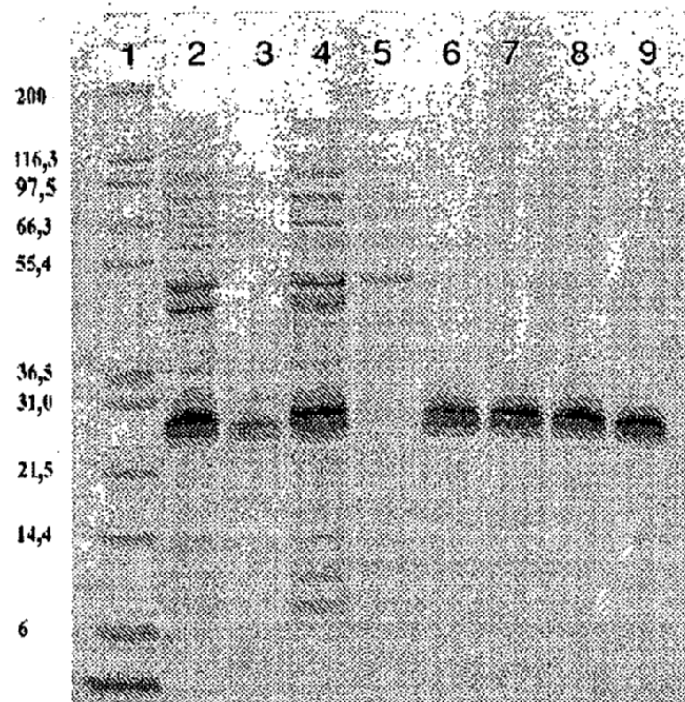


Figura 2

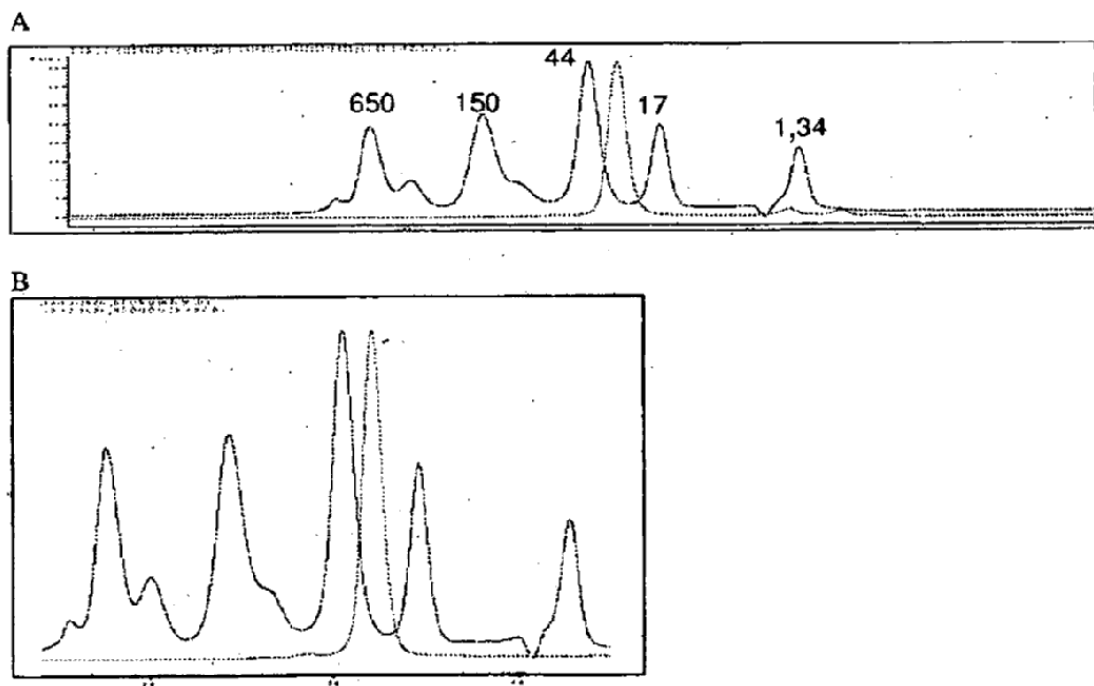
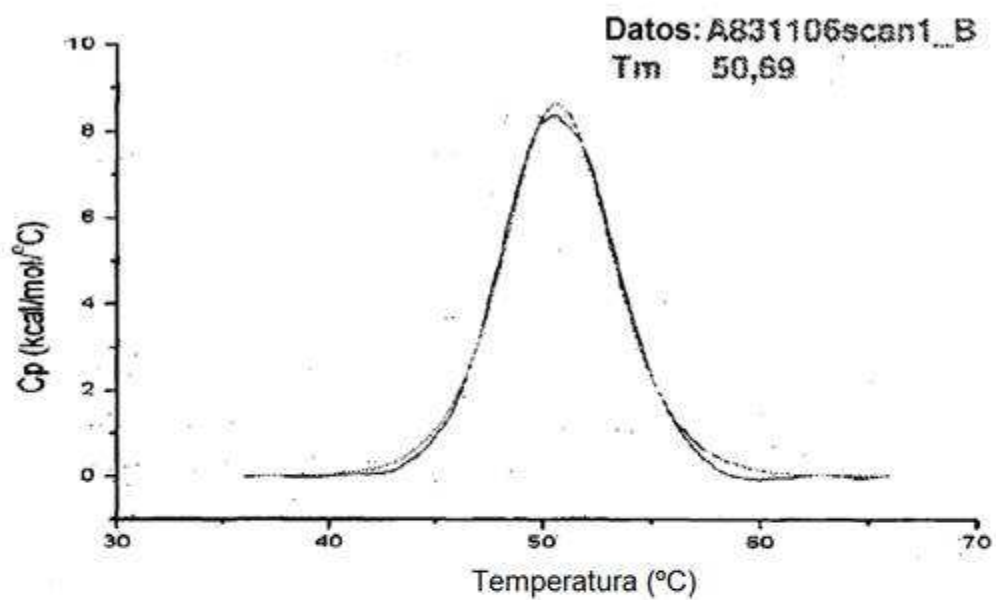


Figura 3

A



B

Tm = 56,82 °C por DSC

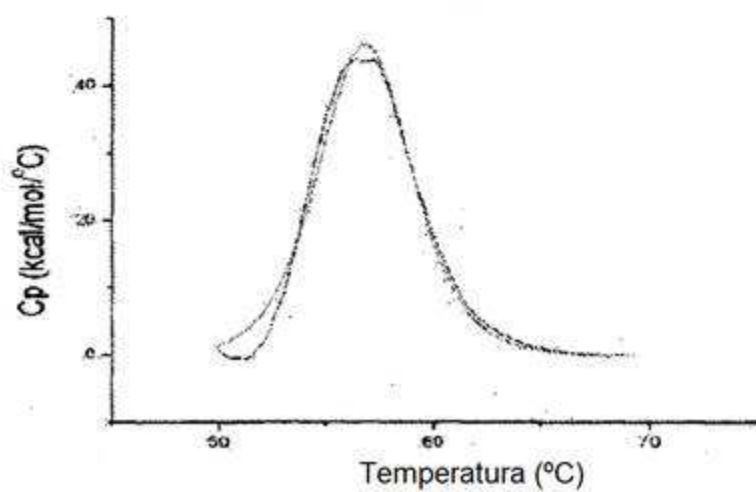


Figura 4

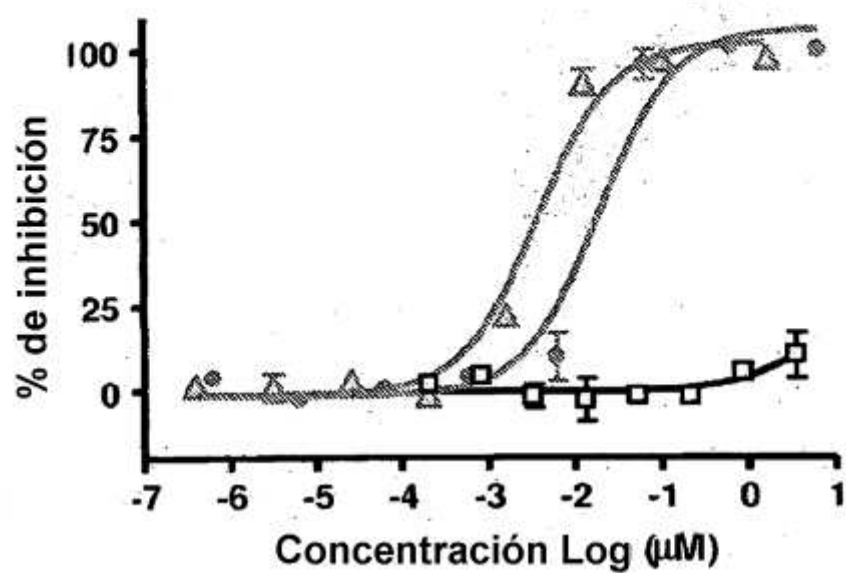


Figura 5

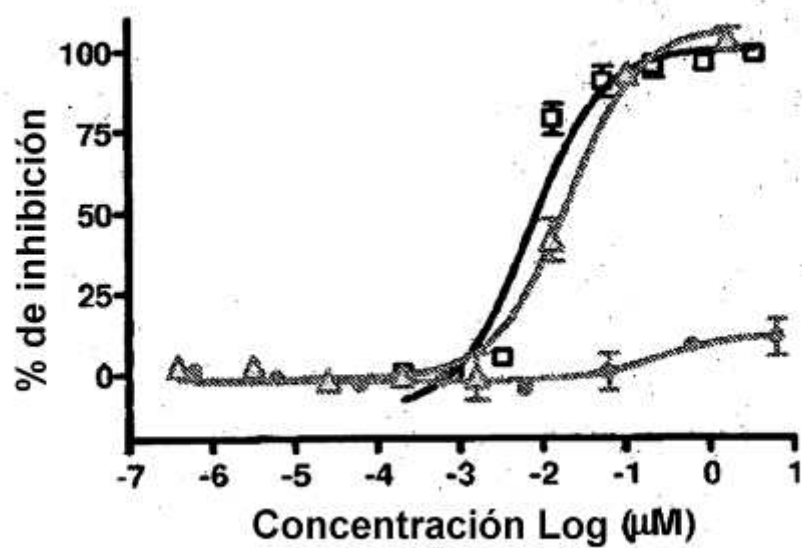


Figura 6

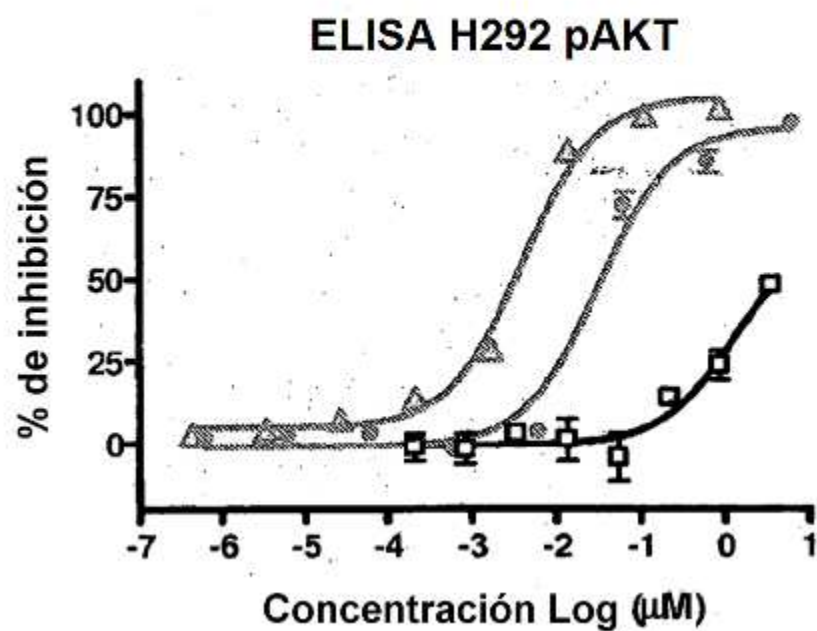


Figura 7

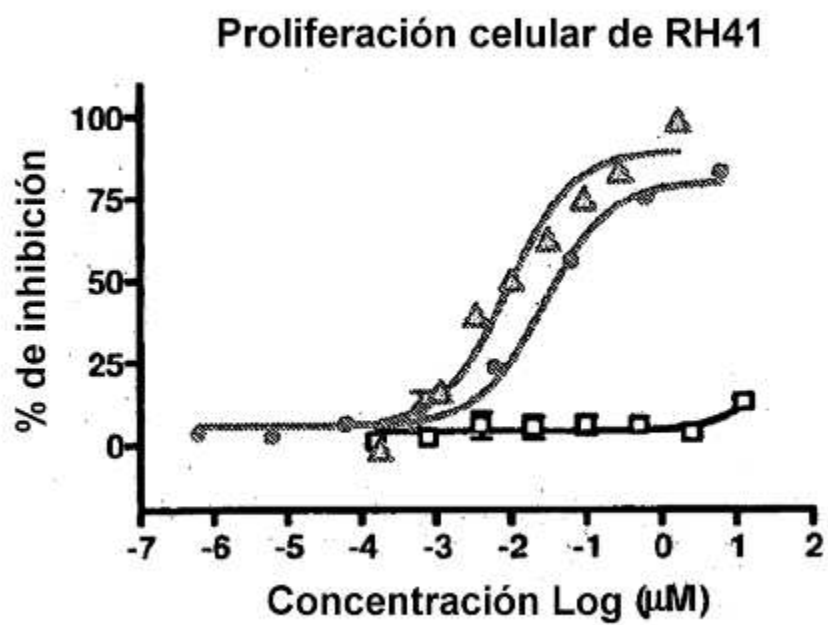


Figura 8

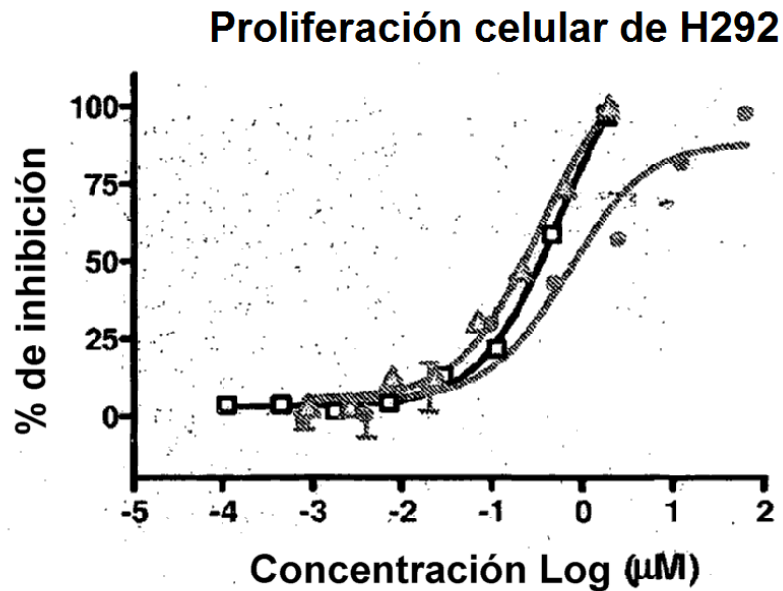


Figura 9

RESUMEN DE ACTIVIDAD EN ENSAYOS BASADOS EN CÉLULAS

Nombre	ELISA de pEGFR de H292 (nM)	ELISA de pIGFR de H292 (nM)	ELISA de pAKT de H292	ICW de pEGFR de A431 (nM)	ICW de pERK de A431 (nM)
E1	8	---		24	13
E1-GS10-I1 (Pegilado)	123	4	5	297	295
E1-GS10-I1	30	1	1	36	51
I1-GS10-E1 (Pegilado)	127	0,9	0,8	302	300
I1-GS10-E1	42	1	1	93	99
E2	31	---		38	40
E2-GS10-I1 (Pegilado)	32	0,3	0,6	77	78
E2-GS10-I1	8	0,1	0,1	19	20
I1-GS10-E2 (Pegilado)	47	0,8	0,6	97	118
I1-GS10-E2	8	0,1	0,1	11	15
E3	21	---		14	11
E3-GS10-I1 (Pegilado)	10	6	4	42	40
E3-GS10-I1	7	6	3	14	12
I1GS10-E3 (Pegilado)	46	2	2	47	50
I1-GS10-E3	25	19	26	47	42

Figura 10

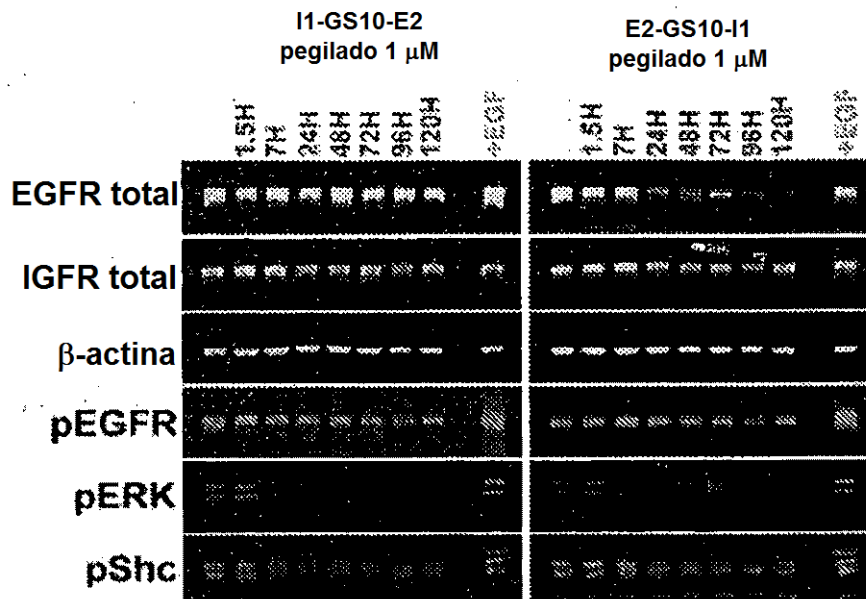


Figura 11

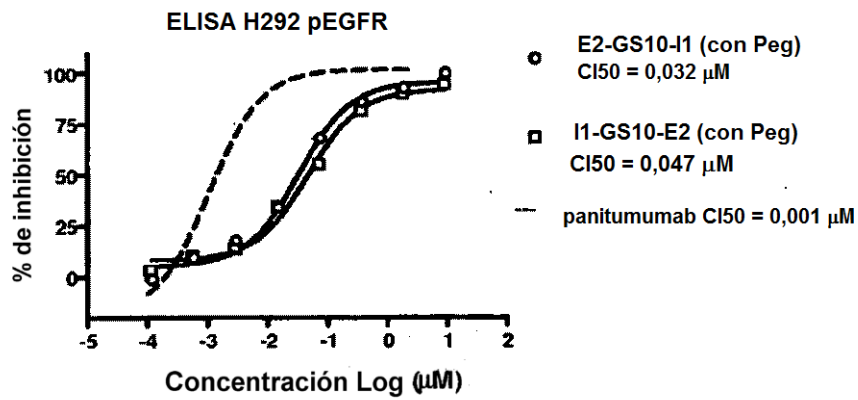


Figura 12A

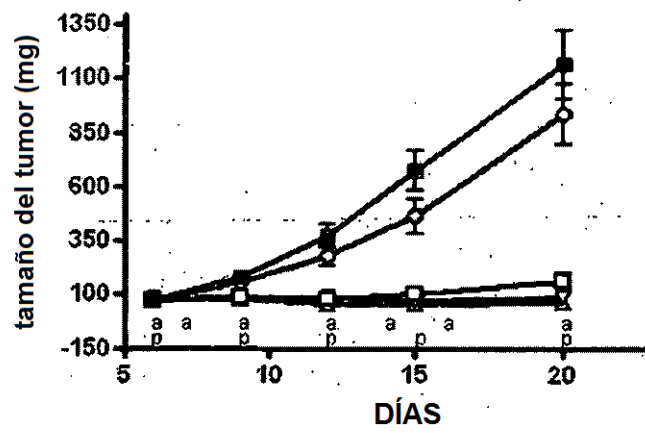


Figura 12B

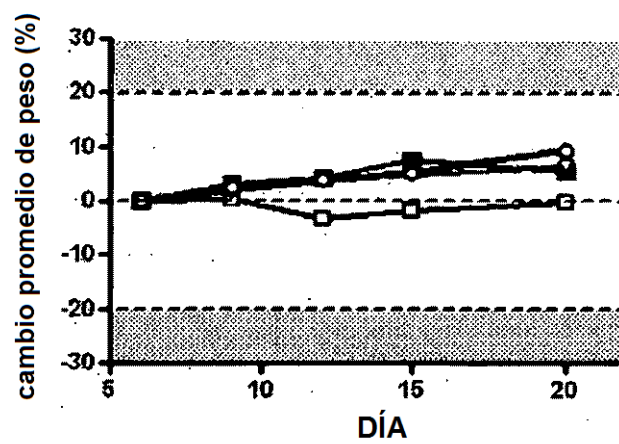


Figura 13

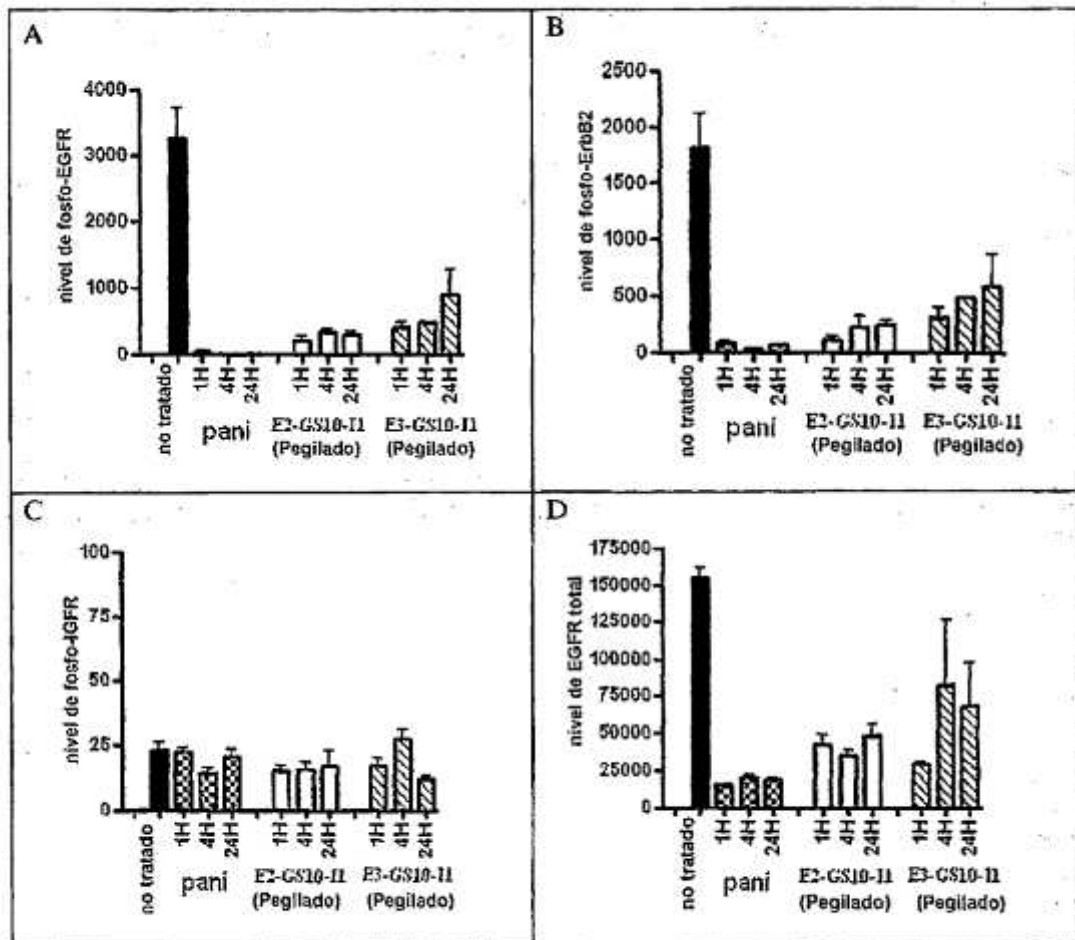


Figura 14

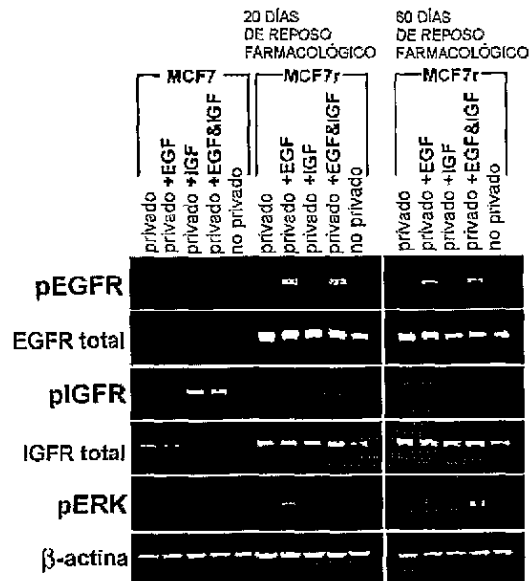


Figura 15

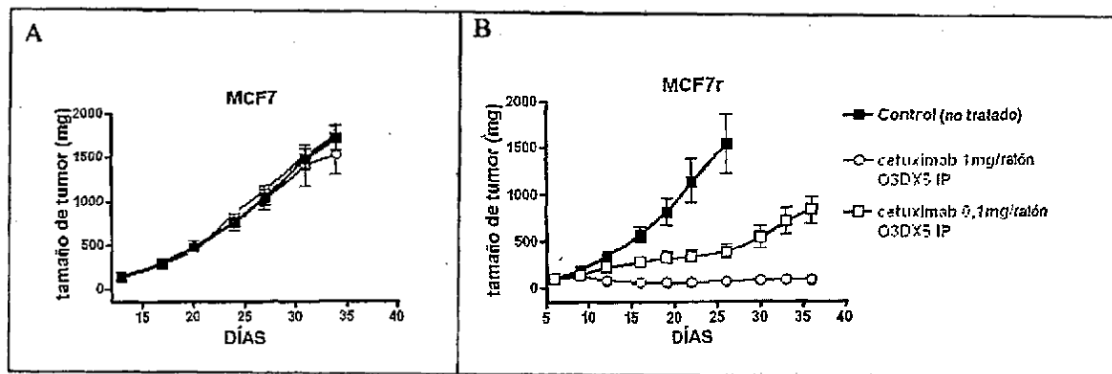


Figura 16

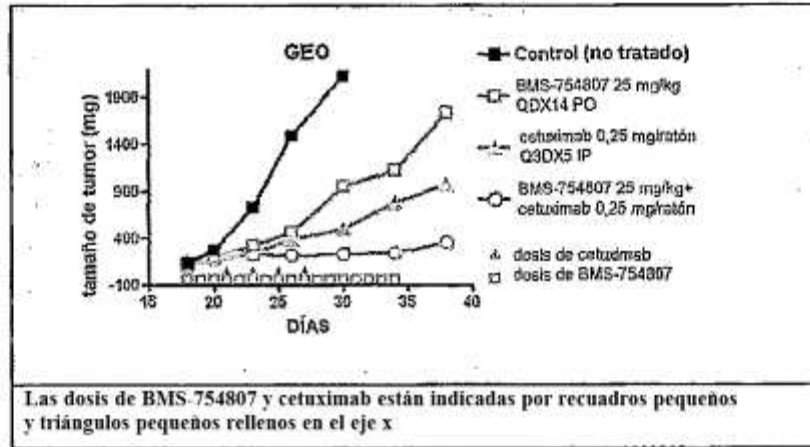


Figura 17

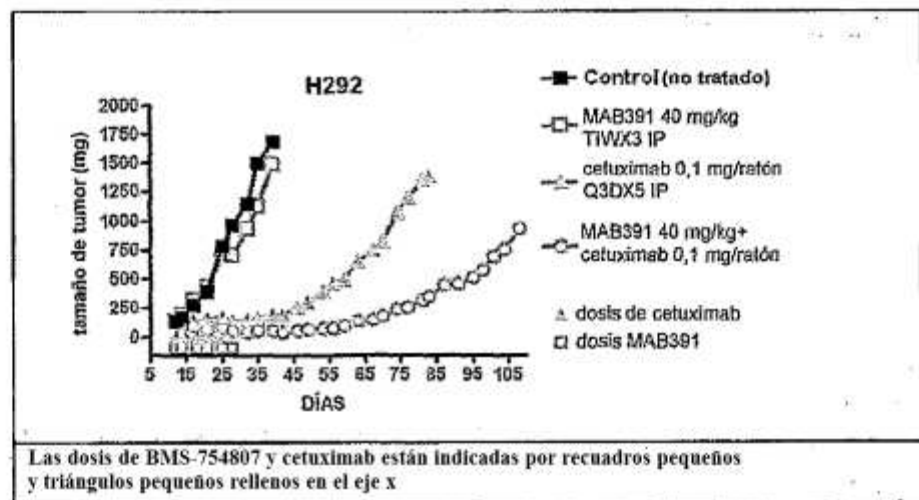


Figura 18

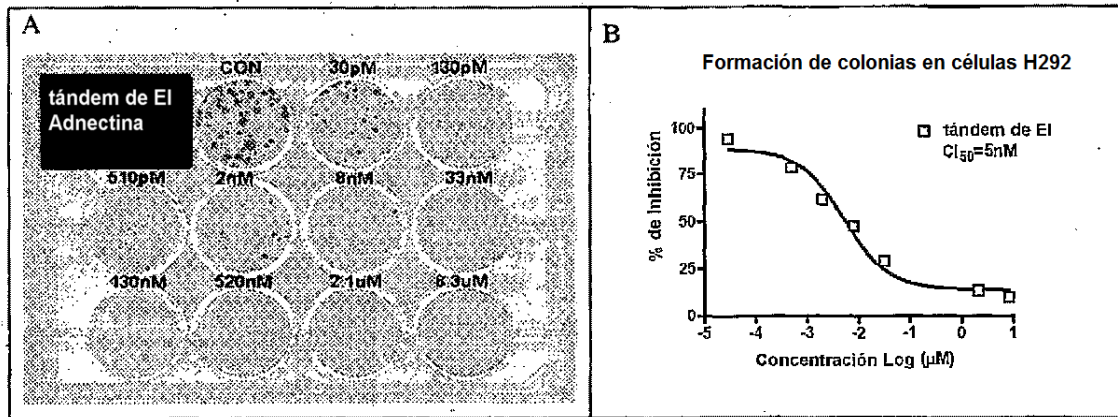


Figura 19

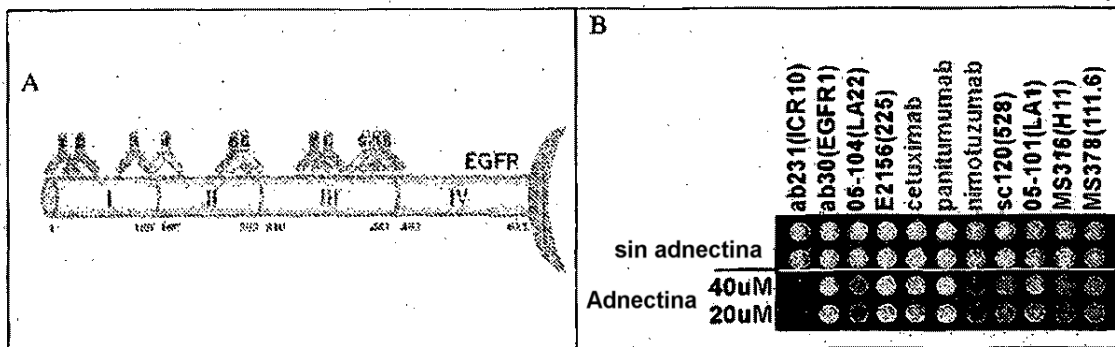


Figura 20

$T_m = 55,2^\circ\text{C}$

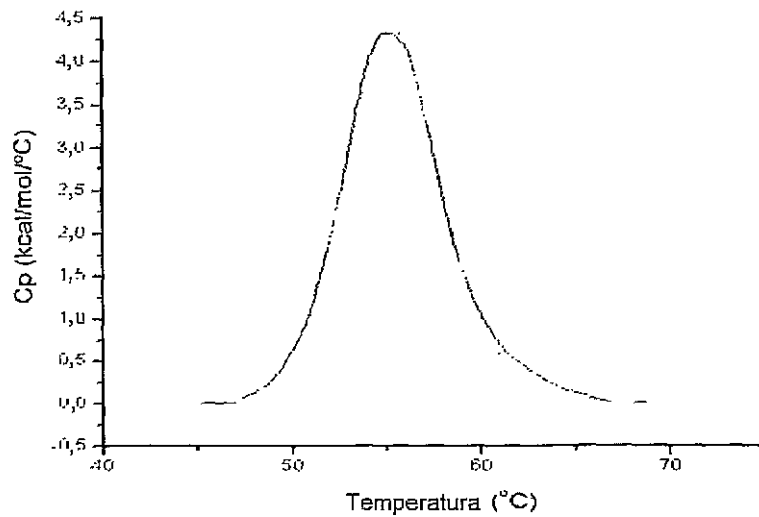


Figura 21

ELISA H292 pAKT

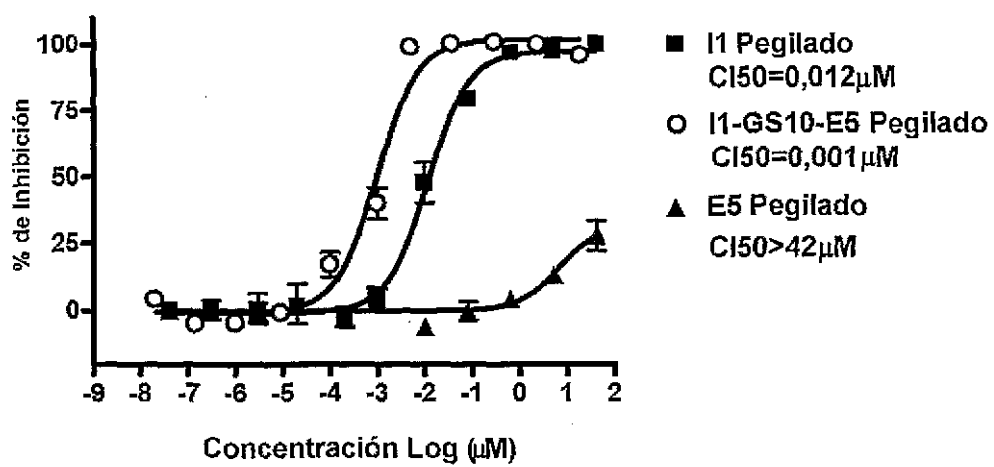


Figura 22

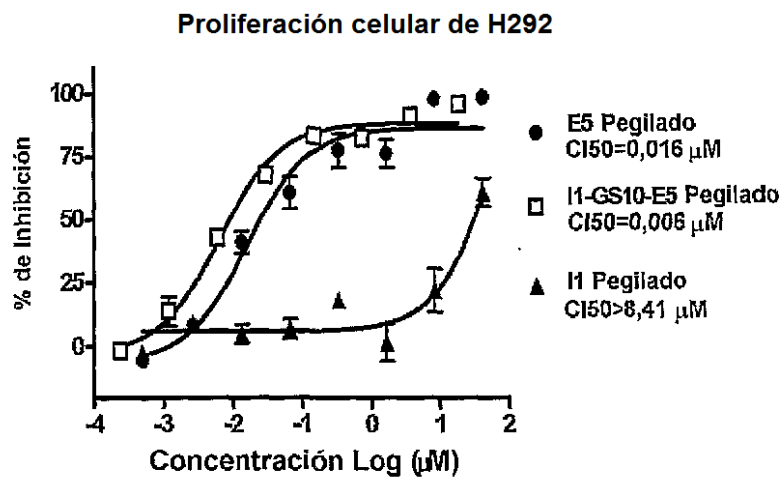


Figura 23

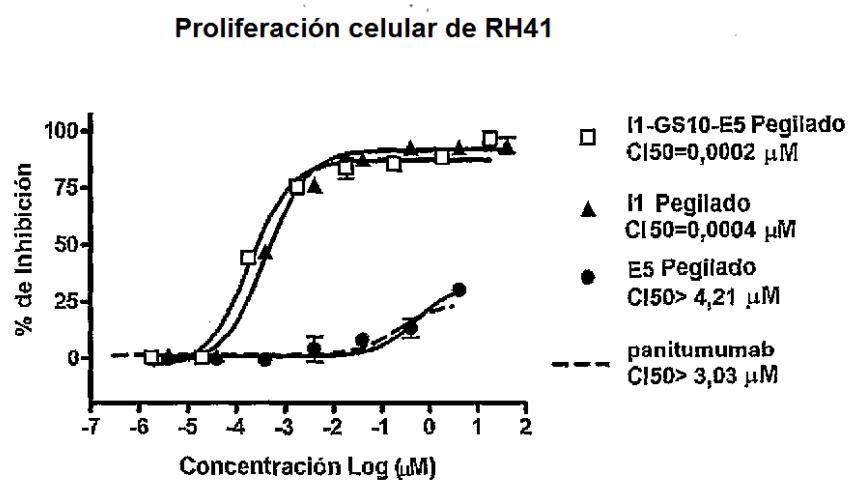
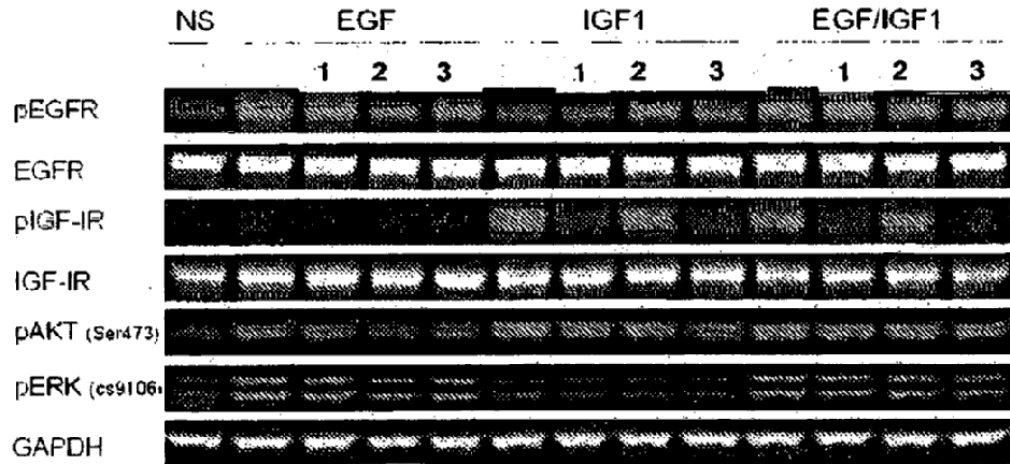


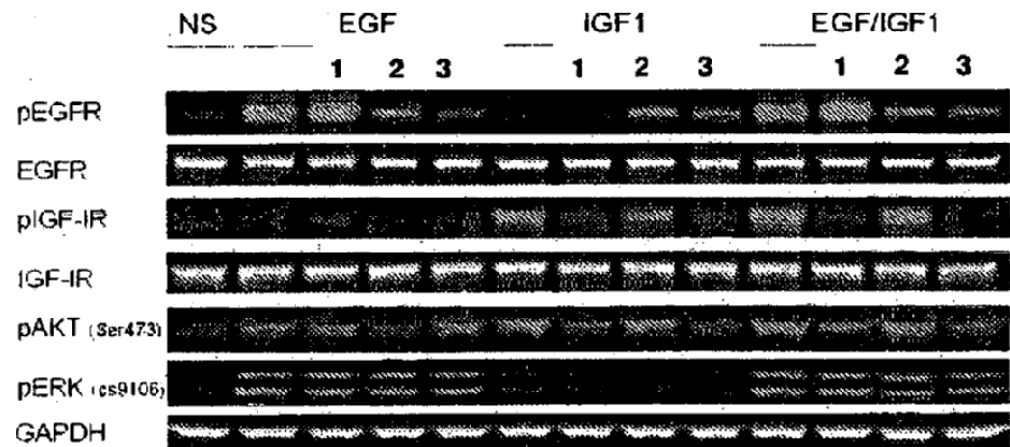
Figura 24

1 = I1 pegilado; 2 = E5 pegilado; 3 = I1-GS10-E5 pegilado.

A. Células de carcinoma de colon DiFi tratadas con 1 μ M de moléculas de unión basadas en ^{10} Fn3



B. Células de carcinoma de pulmón no microcítico H292 tratadas con 1 μ M de moléculas de unión basadas en ^{10} Fn3



C. Células de carcinoma pancreático BxPC3 tratadas con 0,1 μ M de moléculas de unión basadas en ^{10} Fn3

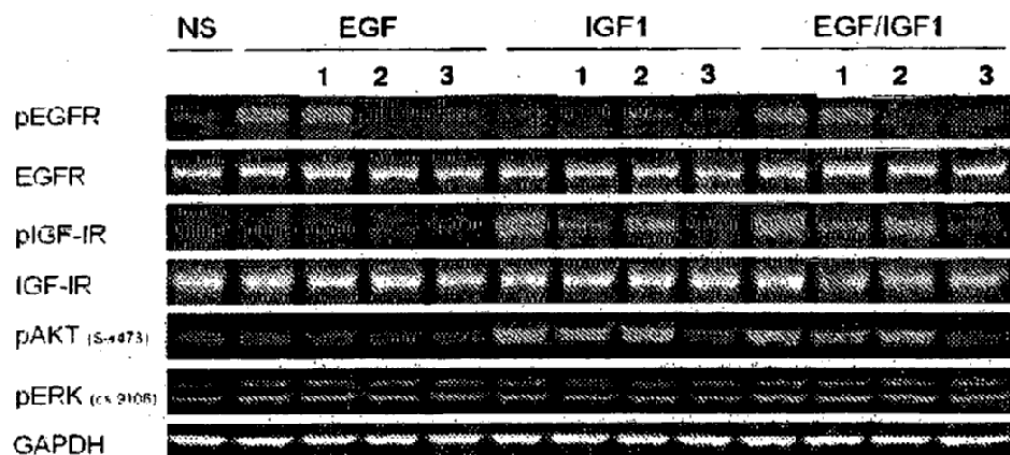
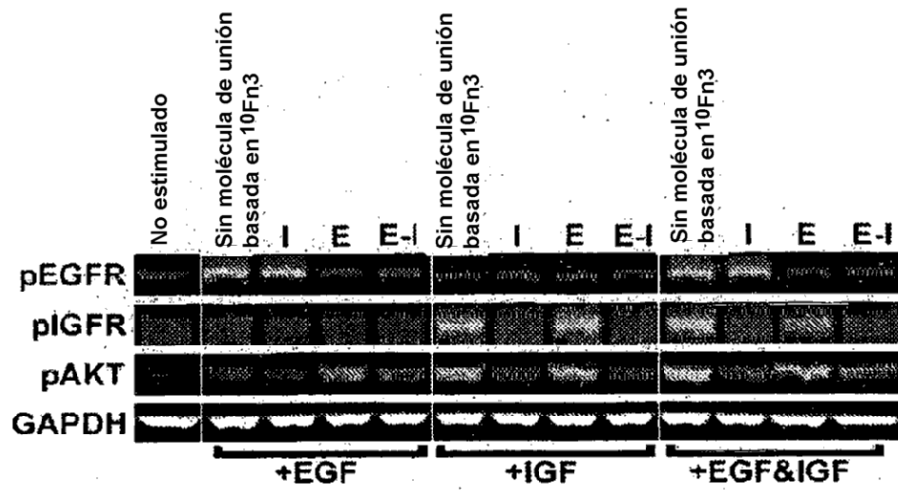


Figura 25



Las abreviaturas son las siguientes: I = I1 (no pegilado); E = E2 (no pegilado); EI = E2-GS10-I1 (no pegilado)

Figura 26

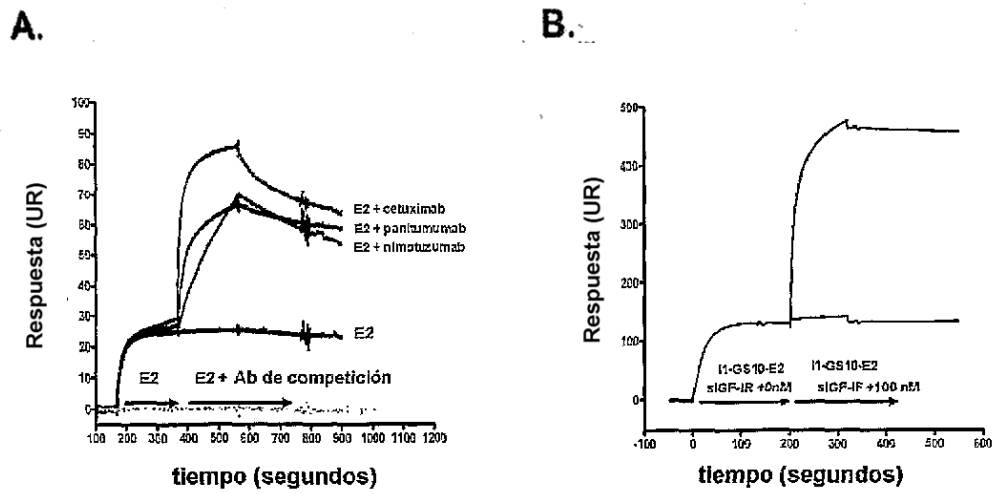


Figura 27

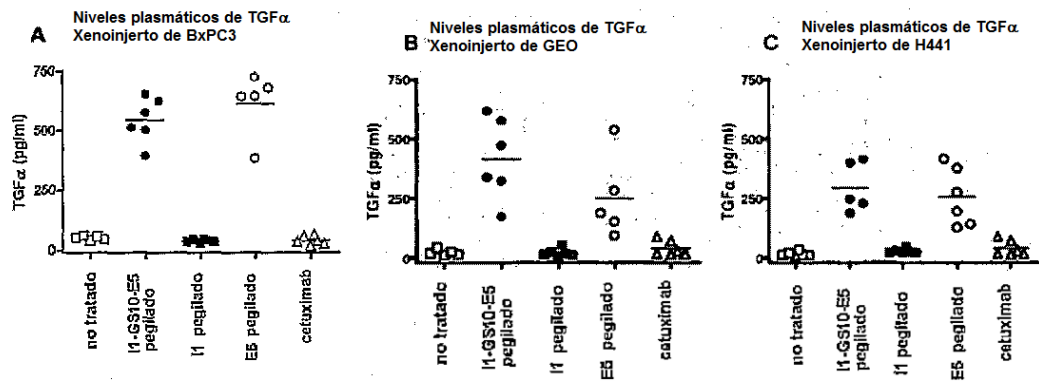


Figura 28

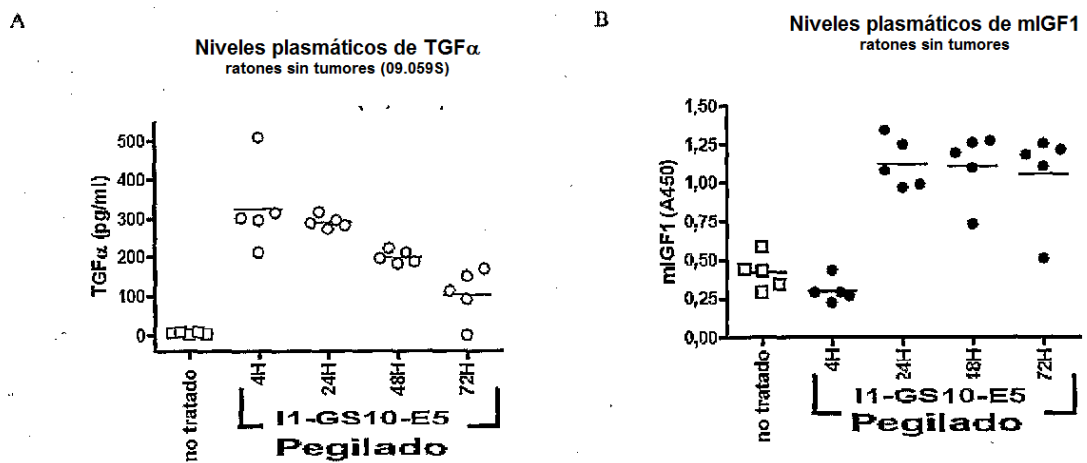


Figura 29

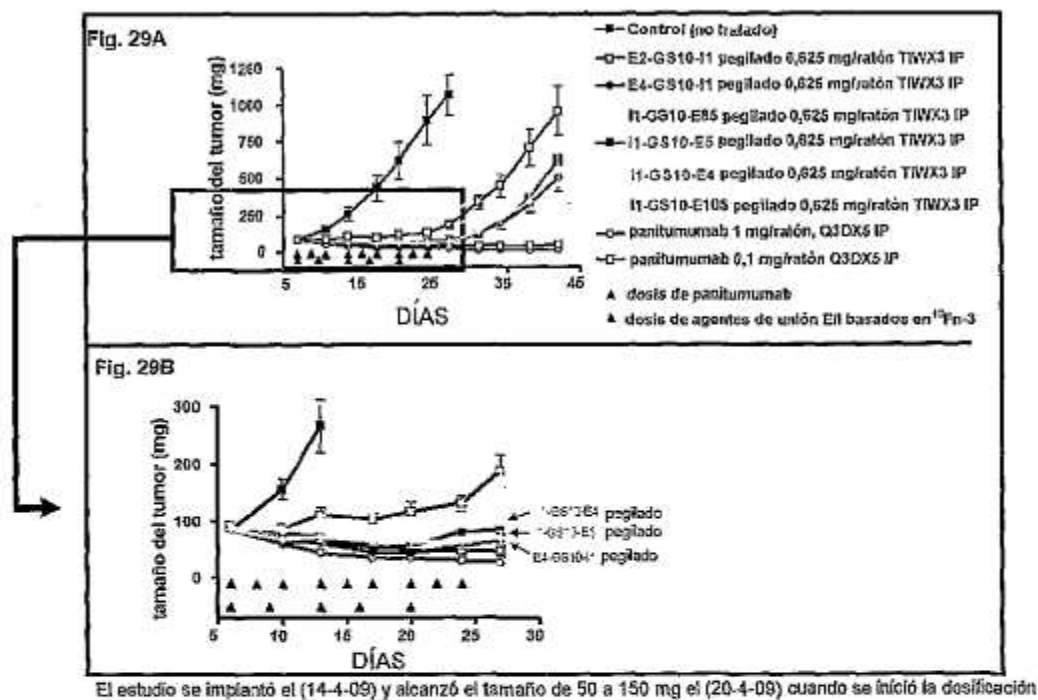
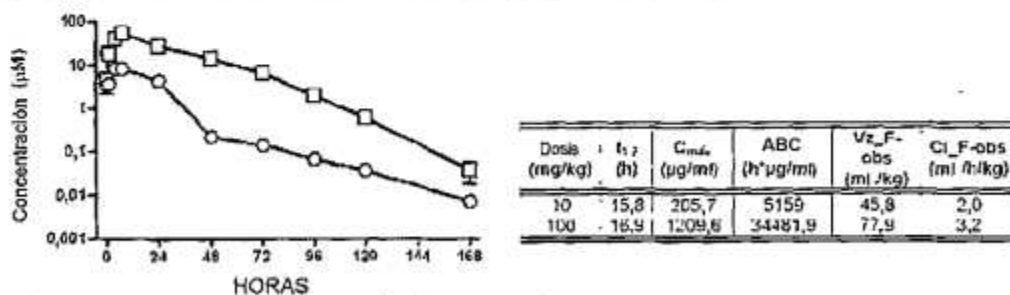


Figura 30. Perfil farmacocinético de E2-GS10-11 pegilado en ratones



Niveles plasmáticos de E2-GS10-11 pegilado después de dosificar esta construcción a 100 mg/ml (□) y 10 mg/kg (○) por vía i.p.

Figura 31

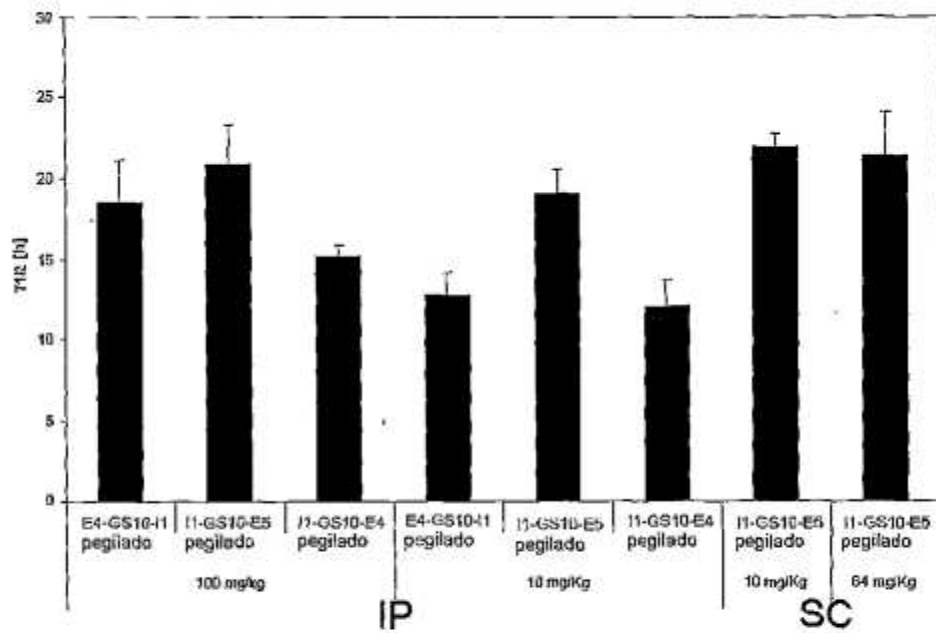


Figura 32

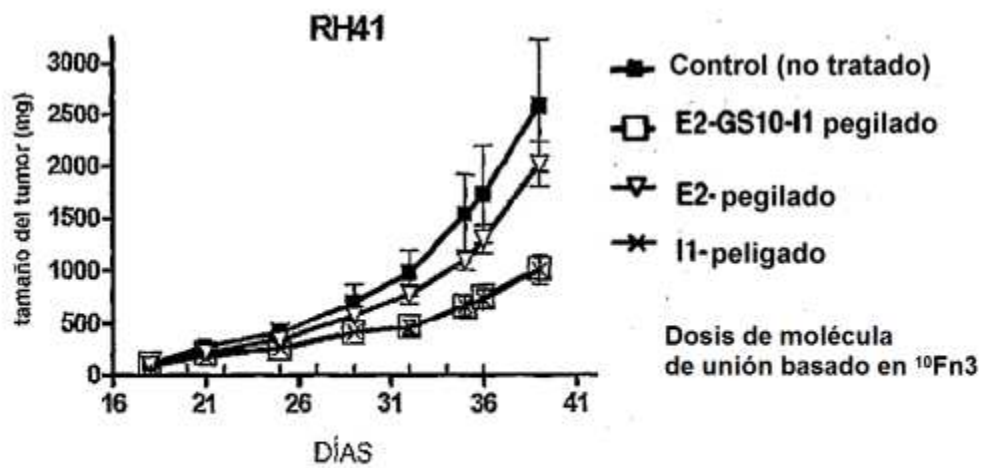


Figura 33

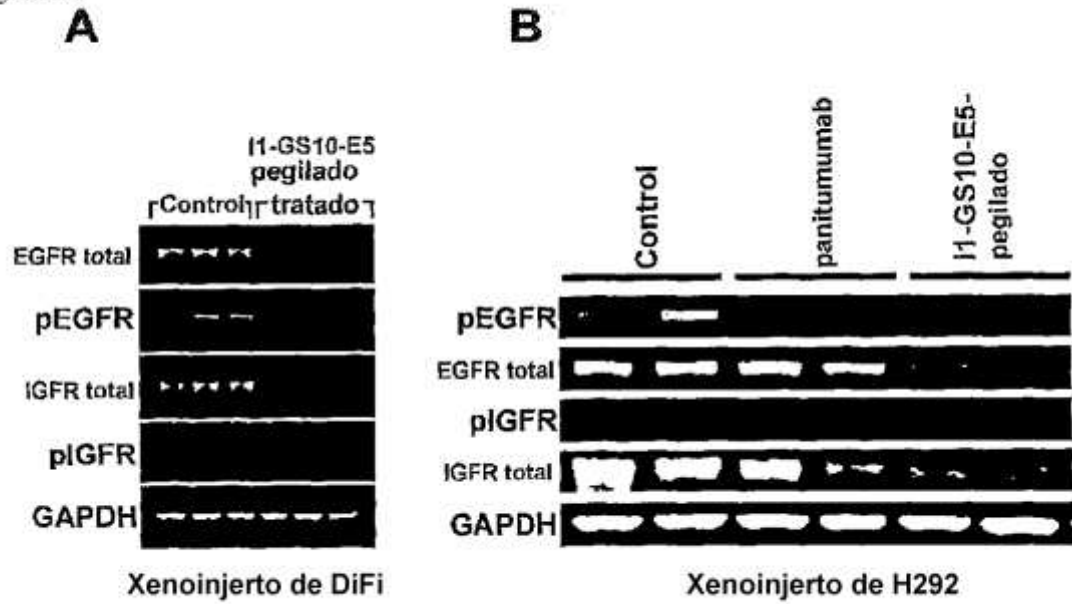


Figura 34

bucle BC

MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEFVPGGVRTATISGL

bucle DE

bucle FG

KPGVDYTITVYAVTDYMHSEYRQYPISINYRTEIDKPSQHSHHHHH

Figura 35



Figura 36



Figura 37



Figura 38



Figura 39

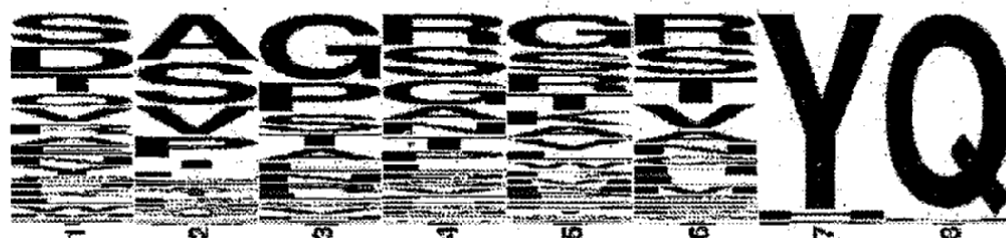


Figura 40



Figura 41



Figura 42



Figura 43

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
NOMBRE DE CLON	ICW de pEGFR de A431 (nM)*	ICW de pEGFR de A431 (nM)*	ELISA de pEGFR de H292 (nM)*	ELISA de pEGFR de H292 (nM)*	Degrada EGFR	Degrada EGFR	EGFR KD (nM)	IGFR KD (nM)	ELISA de bloqueo de EGF (nM)	Inhibición de formación de colonias (nM)	Tm	% Monómero
E1-GS10-II pegilado	297	295	123	4	+	+	57,9	2,43	238	---	49	>95%
E3-GS10-II pegilado	42	40	10	6	++	++	10,4	0,74	89	---	52,5	>95%
E2-GS10-II pegilado	77	78	32	0,3	++	(-)	10,1	1,17	25	560	57,5	>95%
E4-GS10-II pegilado	12±0	12±2	1,3±0,5	0,4±0,2	(-)	(-)	4,77	0,77	19,5	5	55,5	>95%
E96-GS10-II pegilado	61±1	54±21	10±1	0,4	(-)	(-)	24,2	0,96	43,8	---	55	>95%
E5-GS10-II pegilado	44±1	47±7	12±4	0,4	+	+	12,4	1,16	119,3	---	54,5	>95%
E85-GS10-II pegilado	15±0	15±2	4±1	0,3	(-)	+	4,76	0,75	65,9	---	55,5	>95%
E90-GS10-II pegilado	65±0	63±9	10±1	0,4	---	---	13,5	1,5	69,1	---	49,5	>95%
E105-GS10-II pegilado	56±0	61±6	15±4	0,5	++	++	9,28	1,35	75	---	58,5	>95%
E105-GS10-II pegilado	61±11	49±17	16±6	0,5	---	---	7,65	1,19	93,8	---	56,5	>95%
II-GS10-E5 pegilado	54±33	58±13	12±4	0,4±0,1	+	++	7,66	0,4	150,8	1	56	>95%
II-GS10-E85 pegilado	22±15	23±4	8±3	0,7±0,5	(-)	(-)	5,97	0,43	37,8	---	58	>95%
II-GS10-E4 pegilado	12±4	13±1	4±1	0,2	(-)	+	3,63	0,46	38,1	6	60	>95%
II-GS10-E105 pegilado	53±9	48±3	13±3	0,5±0,2	++	++	4,28	0,37	61,2	---	59,5	>95%
II-GS10-E112 pegilado	116	94	16	0,3	---	---	3,35	0,38	104,3	---	62,5	>95%
cetuximab	5±4	9±1	5±3	---	++	---	0,39	---	1	770	---	---
panitumumab	6±4	5±2	5±2	---	++	---	0,05	---	24,4	140	---	---
nimotuzumab	>3	>3	>3	---	+	---	1	---	13,6	---	---	---
II	---	---	---	0,4±0,2	---	(-)	---	0,11	---	15,510	65,3	>95%

Figura 44

Dosis	Molécula	HL_Lambda_z (h)	Cmax (ug/ml)	AUCINF_obs (hr*ug/ml)	CL_F_obs (ml/h/kg)	Vz_F_obs (ml/kg)	MRTINF_obs (h)
100 mg/kg	E4-GS10-E4 pegilado	N	3	3	3	3	3
		Media	18,5	521,1	20811,4	4,8	128,3
		SD	2,6	75,7	2058,7	0,5	6,4
		Mín	16,6	434,2	18824,8	4,4	122,4
		Máx	21,5	573,0	22935,3	5,3	135,2
		CV%	14,0	14,5	9,9	9,8	5,0
	I1-GS10-E5 pegilado	N	3	3	3	3	3
		Media	20,9	719,5	25730,1	3,9	117,4
		SD	2,3	90,4	2983,3	0,4	4,1
		Mín	18,6	623,7	23352,5	3,4	114,9
		Máx	23,2	803,4	29080,9	4,3	122,1
		CV%	11,0	12,6	11,6	11,1	3,5
	I1-GS10-E4 pegilado	N	3	3	3	3	3
		Media	15,2	757,1	28344,0	3,6	77,7
		SD	0,6	202,9	2777,8	0,4	6,7
		Mín	14,6	533,9	25411,7	3,2	70,3
		Máx	15,9	930,4	30936,0	3,9	83,1
10mg/kg	E4-GS10-E4 pegilado	N	3	3	3	3	3
		Media	12,7	67,2	1721,2	6,0	108,4
		SD	1,4	12,9	336,7	1,3	15,1
		Mín	11,6	52,5	1338,0	5,1	95,5
		Máx	14,3	76,8	1969,5	7,5	125,0
		CV%	11,0	19,2	19,6	21,8	13,9
	I1-GS10-E5 pegilado	N	2	2	2	2	2
		Media	19,0	80,9	2345,6	4,4	118,7
		SD	1,5	3,2	526,4	1,0	17,1
		Mín	17,9	78,7	1973,4	3,7	106,6
		Máx	20,1	83,2	2717,8	5,1	130,8
		CV%	8,2	3,9	22,4	22,4	14,4
	I1-GS10-E4 pegilado	N	3	3	3	3	3
		Media	12,1	85,9	1857,1	5,6	95,5
		SD	1,6	15,4	420,2	1,1	9,7
		Mín	10,7	69,6	1581,1	4,3	85,0
		Máx	13,8	100,2	2340,7	6,3	104,1
		CV%	12,9	17,9	22,6	20,1	10,2
							4,7

Figura 45

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
219	E6	80,0	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDVYTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
220	E7	89,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDVHTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
221	E8	92,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDLTTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
222	E9	77,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWEANPSRYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} HDINTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
223	E10	84,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWYPSGRTYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} GGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYHPATYEHEY HAHPISINYTEIDKPSQ
224	E11	83,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWTPANKSYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDGTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDHKPHADGPHTY HEYPIISINYTEIDKPSQ
225	E12	76,5	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} HDVYTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
226	E13	86,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} GQVYTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
227	E14	80,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDVTTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
228	E15	88,8	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} HDLRATATISGLKPGVDYTIITVYAVTDSYNPATHEYKY HQTPISINYTEIDKPSQ
229	E16	97,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} YDLVTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDHKPHADGPHTY HESPISINYTEIDKPSQ
230	E3	87,5	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWLEPKLRQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} HDLRATATISGLKPGVDYTIITVYAVTNMMHVEYSEYPI SINYTEIDKPSQH
231	E1	85,9	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWVACAEDYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} HDLVATATISGLKPGVDYTIITVYAVTDMMHVEYTEHP I SINYTEIDKPSQ
232	E17	75,5	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLIIISWQVPRPMYQYYRITYGETGGNSPVQEF ^{TVP} GMVHTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDHKPHADGPHTY HESPISINYTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
233	E18	91,1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWFEVTHVAYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGGELSTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK PHADGPHTYHESPIISINYTEIDKPSQ
234	E19	84,6	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWETESNAYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGQIYTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK PHADGPHTYHESPIISINYTEIDKPSQ
235	E20	80,2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISMMTSPSVYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGPVQTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK EHQHAPHQYTAHPISINYTEIDKPSQ
236	E2	80,5	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWDSGRGSYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGPVHTATISGLKPGVDYITITVYAVTDHK PHADGPHTYHESPIISINYTEIDKPSQ
237	E22	83,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWSTGRITTYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPPHDLDTATISGLKPGVDYITITVYAVTDSY NPATHEYKYHQTPISINYTEIDKPSQ
238	E23	81,1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWQVRPMYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPYDVITATISGLKPGVDYITITVYAVTDMM HVEYAEYPIISINYTEIDKPSQ
239	E24	90,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWQVRPMYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGQVPTATISGLKPGVDYITITVYAVTDSY NPATHEYKYHQTPISINYTEIDKPSQ
240	E25	77,1	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWGYQSGGYTYRITYGETGNSPVQEFVTPHDLRTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYA YKEYQEHPIISINYTEIDKPSQ
241	E26	75,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWMIIGIPVYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPYDGKTATISGLKPGVDYITITVYAVTDMM HVEYAEYPIISINYTEIDKPSQ
242	E27	94,6	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWSKSKSYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPYHVYTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPATYEYIYLTTPISINYTEIDKPSQ
243	E28	85,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWNPFSKSYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPGGVRTATISGLKPGVDYITITVYAVTDFY NPDTHEYLYNQYPIISINYTEIDKPSQ
244	E29	87,9	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWQPGTHYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPYDLMTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPNTYEYIYLTTPISINYTEIDKPSQ
245	E30	87,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWAIQIVYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPAGVYTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY DWATHEYNYHTAPIISINYTEIDKPSQ
246	E31	75,8	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWYNDGSYQYYRITYGETGNSPVQEFVTPYAVYTATISGLKPGVDYITITVYAVTDFY NPATYEYIYHTTPIISINYTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
247	E32	86,0	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWVSLVGFYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGGVHTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} HESPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
248	E33	75,8	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWASRKEVYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVPGWLNLTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK HVEYAEYPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
249	E34	80,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWLAPFWRYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGGVRTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} HESPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
250	E35	90,2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWTPPGHQHQQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVPGQVTTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NPA TH Y ^{TY} TTPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
251	E36	81,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWESGSR ^{TY} QYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGGVHTATISGLKTGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} HEYPISIN ^{YR} TEIDKPSQ
252	E37	80,8	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWERTSTHYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGRVYTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NPA TH EYK ^Y HQ ^{TP} ISIN ^{YR} TEIDKPSQ
253	E38	89,8	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWNARTDAYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVRDLETATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} QESPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
254	E39	76,7	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWQVS ^{AF} RYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGMVSTATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} SEYPISIN ^{YR} TEIDKPSQ
255	E40	89,6	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWLGRRVYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGA ^Y TATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NPA TH EYQ ^Y EL ^{TP} ISIN ^{YR} TEIDKPSQ
256	E41	75,2	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWTPPNSGHNYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVPHDLT ^{AT} ISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NPNTY ^{EY} Q ^{TP} ISIN ^{YR} TEIDKPSQ
257	E42	77,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWVVPNMWYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVGMLETATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NP ^{TT} Y ^{EY} TY ^{FT} PI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
258	E43	75,0	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWGGEMRYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVQ ^Y TATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK PHADGPH ^{TY} HESPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
259	E44	83,3	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWDESGPSYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EF} TPVY ^{AV} TATISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK NPR TH EL ^{FF} Q ^Q YPI ^S IN ^{YR} TEIDKPSQ
260	E45	80,4	MGVSDVPRDLEVVAAATPTSLLSISWQVPRPMYQYYRITYGEKGGNSPVQ ^{EF} TPVPHDLR ^{AT} ISGLKPGVDY ^{TI} TVYAVTDYK DPT ^{SN} L ^{YN} Y ^{NT} Q ^{TP} ISIN ^{YR} TEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
261	E46	77,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSWQVGSVVIQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPRDVLITATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK PKPDGPHIYQAVFISINRYRTEIDKPSQ
262	E47	76,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWNPASKDYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGQVPTATISGLKPGVDYITITVYAVTDFY NPATHEYKYDSTPISINRYRTEIDKPSQ
263	E48	88,6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWRSSATAYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGRVYATATISGLKPGVDYITITVYAVTDFF NWTATHEYIYHSTPISINRYRTEIDKPSQ
264	E49	83,5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWHSQPREYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGQVYATATISGLKPGVDYITITVYAVTDFF NPITHYIYYELTPTISINRYRTEIDKPSQ
265	E50	77,4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWTVGLSVQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGMVSTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK PHADGPHTYHEYPIPSINRYRTEIDKPSQ
266	E51	82,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWGHRVAVQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGAVYATATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPDTHEYKYHQYPIPSINRYRTEIDKPSQ
267	E52	75,3	MGVSDVPRDLEVVSATPTSLLSISWQVPRPMYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYW FKEYREDPISINRYRTEIDKPSQ
268	E53	79,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWSVGGMIYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGMVTTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPATHEYKYHQTPISINRYRTEIDKPSQ
113, donde X = Ser	E5	99,1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWAPVDRVQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPRDVYATATISGLKPGVDYITITVYAVTDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
269	E54	76,1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWKASYTGNYYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPRDVMTATISGLKPGVDYITITVYAVTDFY NPDTHQYTYRRIPISINRYRTEIDKPSQ
270	E55	99,1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWSVGQVFIQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVYDVYATATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPATHEYKYHQTPISINRYRTEIDKPSQ
271	E56	84,2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWYSGDYHYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPHDLETATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPATHEYKYEQTPISINRYRTEIDKPSQ
272	E57	75,5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWVQGGRYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGMVTTATISGLKPGVDYITITVYAVTDYY NPSTHEYKYHQTPISINRYRTEIDKPSQ
273	E58	79,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWSAVRWRYQYYRIITYGETGNSPVQEEFTVPGGVRTATISGLKPGVDYITITVYAVTDFY NPRTHVIYDQFFPISINRYRTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
274	E59	76,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWRAARLQYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGMVTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFY NPAATMEYTYQRTPIISINYTEIDKPSQ
275	E60	100,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWLQ?LWRQYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGGLDTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYK PHVDGPHAYHEYPIISINYTEIDKPSQ
276	E61	79,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDASQCNQYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGAVKTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDEF NPAATHEYIYHTTPIISINYTEIDKPSQ
277	E62	78,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWCLQGLYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGSIVTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDWY NLATHEYNYRVTPIISINYTEIDKPSQ
278	E63	76,2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDTSGASYQYRITYGETGGNSPVQEEFVTPYSVYTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYY DPDSHYNYNMVPIISINYTEIDKPSQ
279	E64	78,2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWDSNGTYQYRITYGETGGNSPVQEEFVTPYRVYTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYY NPAATHEYTYELRPISINYTEIDKPSQ
280	E65	80,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWRPTSQYQYRITYGETGGNSPVQEEFVVPYNNVYTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDEF NYATHEYIYHTTPIISINYTEIDKPSQ
281	E66	75,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWKSYSQYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGDLQATATISGLKPGVDYTTITVYAITDYY NPDTHEYKYHVSPISINYTEIDKPSQ
282	E67	75,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSSVMGLYQYRITYGETGGNSPVQEEFVVPYDVYTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYY NPSTYEYKNTTPIISINYTEIDKPSQ
283	E68	78,5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWKTEPGRHQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDWY NLVSHHEYVYHTTPIISINYTEIDKPSQ
284	E69	85,1	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWHAGMAVYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGDVLATATISGLKPGVDYTTITVYAVTDEF NPVTHEYMYHTTPIISINYTEIDKPSQ
285	E70	76,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWVSARGRYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYY NLETHEYHYRTPIISINYTEIDKPSQ
286	E71	80,4	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWMFGTSSYQYRITYGETGGNSPVQEEFVPGDLKTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPVTHEYEYHTTPIISINYTEIDKPSQ
287	E72	82,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLISWSATRILYQYRITYGETGGNSPVQEEFVTPYDVHTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYY NMVTEYNYHLTPIISINYTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
288	E73	78,8	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWTKLLGGYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGPVYTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFF NPTTHEYQYHTTPTISINYTEIDKPSQ
289	E74	80,9	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWRASGLLYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGVSNTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFF NPATYEYIYHTTPTISINYTEIDKPSQ
290	E75	76,5	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWAAGRATYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPYDVTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFF NPATHEYYYETPTISINYTEIDKPSQ
291	E76	79,0	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWYSQPLTYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPHVDVNTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFF NPETHEYTHLTPTISINYTEIDKPSQ
292	E77	81,1	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWSSATRPYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDFF NPTTHEYYYHTTPTISINYTEIDKPSQ
293	E78	76,9	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWVSERSVYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPSTHEYNYLTPTISINYTEIDKPSQ
294	E79	99,2	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWQDTSYHQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPSTHEYIYRTPTISINYTEIDKPSQ
295	E80	89,6	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWSSSHRRYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGSAVATATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPDTHEYLYHATPTISINYTEIDKPSQ
296	E81	75,1	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWDNNSISYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPYDLRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYK PHTEGEHTYHESPISINYTEIDKPSQ
297	E82	77,2	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWRVLDMYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVLATATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYK PHVDGPHTYYESPISINYTEIDKPSQ
298	E83	90,7	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWMEVGMISYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPYGVHTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPATHEYIYHVTPPTISINYTEIDKPSQ
299	E84	86,5	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWTLHRKNYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVATATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPATHEYDYRTPTISINYTEIDKPSQ
300	E85	89,3	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWTQSGTHYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGMVYATATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF DRSTHEYKYRTPTISINYTEIDKPSQ
Restos 1-108 de la SEC ID N° 107,	E4	94,3	MGVSDVPRDLEVVVAATPTSLLSISWHERDGSRYQYYRITYGETGGNSPVQEFVTPGGVRTATISGLKPGVDYTTITVYAVTDYF NPTTHEYIYQTTPTISINYTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
donde X = Ser			
301	E86	84,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDSGENNYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYY NEKTHEYNYLTIPISINRYTEIDKPSQ
302	E87	87,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWSPLLIEYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVLRATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYF NPATHEYTHVSPISINRYTEIDKPSQ
303	E88	89,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWATNKTYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYF NETTHEYIYQTTIPISINRYTEIDKPSQ
304	E89	82,6	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDDPAANRQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPYDLRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYY NPATHQYKYSQSPISINRYTEIDKPSQ
305	E90	81,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWYEGELFYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPYDVNTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDWY NPDTHEYIYHTIPISINRYTEIDKPSQ
306	E91	84,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWAPWRITYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPYDVYATATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYL NPNTLEYTYQRIPIISINRYTEIDKPSQ
307	E92	88,5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWQAANHSYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDFF NPVTHEYKYRTIPISINRYTEIDKPSQ
308	E93	76,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDSGRGSYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYK PHADGPHTYHEYPIISINRYTEIDKPSQ
309	E94	78,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWNNNGENYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPYDVYATATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYK PHADGPHTYHEYPIISINRYTEIDKPSQ
310	E95	98,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWVVPQGMVQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVSTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYF NPATHEYNYHSLIPISINRYTEIDKPSQ
311	E96	91,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWASNRGTYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVSTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDAF NPPTTHEYNYFTTIPISINRYTEIDKPSQ
312	E97	89,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWLPGLKRYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPYDLRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDYK PHADGPHTYHESPIISINRYTEIDKPSQ
313	E98	75,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQ ^{EFT} VPGGVRTATISGLKPGVDYTIITVYAVTDHK PHADGPHTYHEYPIISINRYTEIDKPSQ

Figura 45 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	% de inhibición a 100 nM	Secuencia de Aminoácidos
314	E99	84,7	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHEYPIISINRYRTEIDKPSQ
315	E100	83,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWTPANKSYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDHK PHADGPHTYHEYPIISINRYRTEIDKPSQ
316	E101	90,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
317	E102	80,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWTPANKSYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDHK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
318	E103	76,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWTPANKSYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTNMM HVEYSEYPIISINRYRTEIDKPSQ
319	E104	89,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDHK PHADGPHTYHEYPIISINRYRTEIDKPSQ
320	E105	87,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
321	E106	84,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPYDVYATATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHEYPIISINRYRTEIDKPSQ
322	E107	75,8	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDSGRGSYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPYDVYATATISGLKPGVDYTITVYAVTDMM HVEYTEHPISINRYRTEIDKPSQH
323	E108	80,0	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
324	E109	90,9	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
325	E110	81,3	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHESPISINRYRTEIDKPSQ
326	E111	85,5	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAPTSRYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPHDLVLTATISGLKPGVDYTITVYAVTNMM HVEYSEYPIISINRYRTEIDKPSQ
327	E112	86,2	MGVSDVPRDLEVVAATPTSLLSISWDAGAVTYQYYRITYGETGGNSPVQEQFTVPGGVRTATISGLKPGVDYTITVYAVTDDYK PHADGPHTYHEYPIISINRYRTEIDKPSQ

Figura 46

WT	EVAATPTSLLI	21	30	51	56	76	87
I1	EVAATPTSLLI	SWDAPAVTVR	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	PGSKST	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TGRGDSPASSK	P ISINYRT
E1	EVAATPTSLLI	SW SARLKVAR	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P KNVYT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TFRDYQ	P ISINYRT
E2	EVAATPTSLLI	SW VAGAEQYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P HDLYT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDMGHVEYTEH	P ISINYRT
E3	EVAATPTSLLI	SW DSGRGSYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GPVHT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDHKPHADGPHTYHES	P ISINYRT
E4	EVAATPTSLLI	SW LPGLRLRYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P HDLR	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TNMGHVEYSEY	P ISINYRT
E5	EVAATPTSLLI	SW HERDGSRQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GGVRT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDYFNFTTHEYIYQTTT	P ISINYRT
E85	EVAATPTSLLI	SW WAFVDRYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P RDVYT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDYKPHADGPHTYHES	P ISINYRT
E90	EVAATPTSLLI	SW TQGSSTHYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GVVYT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDYFDRSTHEYKYRTT	P ISINYRT
E96	EVAATPTSLLI	SW YWEGLPYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P RDVNT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDWYNFDTHEYIYHTT	P ISINYRT
E105	EVAATPTSLLI	SW ASNRGTYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GGVST	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDAFNFTTHEYNYFTTT	P ISINYRT
E112	EVAATPTSLLI	SW DAPTSRYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GGLS	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDYKPHADGPHTYHES	P ISINYRT
		SWDAGAVTYQ	YYRITYGETGGNSPVQEFFV	P GGVRT	ATISGLKPGVDYTTITVYAV	TDYKPHADGPHTYHEY	P ISINYRT

Figura 47

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
328	I1 (con Cola Cys)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTGGCGCTTG AAAAGTTGCGGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTAAAAACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTAGGTTCGCGGACTACACG CCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCACCAACCAACCCAC ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTTACAAACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
329	E6	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACGTT CATAACGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTTACAAACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
330	E7	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACCTG ACTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTTACAAACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
331	E8	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACCTG ACTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTTACAAACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
332	E9	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAAAGCTTAAOCCIT TCTCGTTATCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACCTG AACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTTACAAACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
333	E10	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGTACCCAGATCT CGCACTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACGTT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTACCATCCGCT ACTTACGAACATGAATACCATGCTCATCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC
334	E11	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCTGCTGATCAGCTGGAAOCCCTGCTAAT AAATCTTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTACGACGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTACCATCCGCT GACGGTCCGCTACTTACCATGAATACCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATTCACAGCAACCATCACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
335	E12	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTCATGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
336	E13	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTGGTCAGGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
337	E14	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTCATGACCTG ACTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
338	E15	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTCATGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
339	E16	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTTACGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATCTTACCATGAATCTCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
340	E3	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTTGCCGGCAAG CTGAGGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTCATGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTAACATGATGATGTGAA TACTCTGAAATACCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC
341	E1	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCCGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTTGCCGGGCG GAGGACTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGAATAGCCCTGTCCAGGATTCACCTGTGCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACATGATGATGTGAA TACACTGAACATCCAATTTCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNION	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
342	E17	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGGCT CCGATGTACCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGATGGTT CACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
343	E18	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTTCGTGACGCAC GTCGCCATACCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTG TCCACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
344	E19	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAGACGGAGAGC AACCGGTACCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTGATC TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
345	E20	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGATGACGTGCGCC TCGGTGTACCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTGCTG CAGACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTACAAAGAACATCAG CATGCTCCGCATCAGTACACTGCTCATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
346	E2	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGATTCAGGACGA GGTTCCTATCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTGCTG CATACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
347	E22	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTCAACAGGTGCG ACAACTTATCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTGCTG GACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTCTTACAAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCAC CACCAC
348	E23	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGGCT CCGATGTACCAATATTACCGCATCTTACCGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCAGTGTGCTGCTGCTGCTG ATCACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTGACATGATGCTTTGAA TAGCTGAATACCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACCACCCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
349	E24	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGCAGGTTCCGGGT CCGATGTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTCAGGTT CCACAGCTTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTACAAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACAC CACCAC
350	E25	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGGAGTTCCAAAGT GGCGGCTATACCTATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTCATGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTACAAAGAA TACCAGGAACATCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACACACAC
351	E26	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGATCGGCAATC CCGGTGTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTTACGACGGT AAACAGCTTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTATGATGCTGTGAA TACGCTGAATACCAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACACACAC
352	E27	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGTAAAGGTTCA AAATCTTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTTACCATGTT TACACAGCTTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTATTAACCCGGCT ACTTACGAATACATATACCTTACGACTCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACAC CACCAC
353	E28	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGATCCCGGCTCC AAAAGCTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTATTAACATCCGGAT ACTCATGAATACCTATACAAATCAATATCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACAC CACCAC
354	E29	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGCAACCCGGCAC ACACATTTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTTACGACCTG ATGACAGCTTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTATTAACAAACCCGAAT ACTTATGAGTATATATCTTACGACTCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACAC CACCAC
355	E30	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGGCAATCGGCACC ATCGTCTACCAATATTTACCGCATCTTACGGCAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGCTGGTGT TACACAGCTTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTTGAATTAACCATCACTGTGTATGCTGACCTGACTGTATTAACGACTGGCT ACTCATGAATACAAATTAACCAACCCGCTCCAAATTTCCATTAAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCAGCAACCATCACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
356	E31	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGACTTTATAATGAT GGCAGCTATCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTACGCTGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTACAATCCGGCT ACATATGAATACATATATCACACCGACACCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC
357	E32	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTCCCTCGTG GGCTTCTACCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTGGTGT CATACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATCTTACCATGAATCTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC
358	E33	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGCTCGAGGAAG GAGGTCTACCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTGGTGT AACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATGCTGTTGAA TACGCTGAATACCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCACCCAC
359	E34	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGCGCTTTC TGGCGGTACCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATCTTACCATGAATCTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC
360	E35	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGACACCCACAGGA CATCAACATCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTCAAGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACACCCAGCT ACTCACTATTACACTTATTATACGACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC
361	E36	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAGTGGGGTTC AGGAGGTACCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTGGTGT CATACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATCTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC
362	E37	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTTGGAAAGTGGTTGGTGGCAACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAGAGGACCTCC ACCCACTACCAATAATTTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTGGTGTGT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACACCCGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCCAC

Figura 47 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
370	E45	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCGGGT CCGATGTACCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACGACCCGACA TCTAATCTGTACAAATTACAAACAGACTCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
371	E46	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTGGGCTCG GTGGGTGTACCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGACGTT CTGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACGGAAGCCT GACGGTCCACATATATACAGGGCAGTGCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
372	E47	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAAACCCCTGCTTCT AAAGACTATCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGAGGTT CCGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTACAACCCGGCT ACTCATGAGTATAATAATGACTTCGACTCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
373	E48	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGATCATCAGCA ACCGCTTACCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGCTGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTCAACTGGGCC ACTCATGAGTACATAATACCACTCACTCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
374	E49	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGCATTCGGGTCCA CGAGATATCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGCTCAGGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTCAACCCGATTT ACAAATTAATAATTACAGCTGACTCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
375	E50	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACGGTGGGCTTG AGCGTGTACCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGCTGTT TCTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTAGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCAATCTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
376	E51	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGGGACCTGGAAAGTGGTTGGTGGCACCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGGGGGGCACCCG GCGGTGTACCAATAATTACCGCATCACTTACCGCGGAAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCATGCTGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTACTACAACCCGGAT ACTCATGAATACAAATAATCCAAATAATCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
377	E52	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGCAGGTTCCGCGT CCGATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTACTGGTTCAAGGAA TACCGTGAAGACCCAAATTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCACCCAC
378	E53	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGAGCGTGGGGGC ATGATCTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTGGTATGGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTACTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCAC
379	E5	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGGCCCCCGTC GACCGGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCGTGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATCACTTACCATGAATCTCCAATTTCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCAC
380	E5 (with Cys tail)	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGGCCCCCGTC GACCGGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCGTGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGATGCT GACGGTCCGCATCACTTACCATGAATCTCCAATTTCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCACCAACCCAC
381	E54	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGAAAGGCCAGCTAT ACCGGCTACAACTATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTCGTGACGTT ATGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTCTACAATCCGGAT ACTCATCAATACACATACCGTCGCATTCCAATTTCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCAC
382	E55	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGTGGGCCAG GTCTTCTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTGTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTACTACAACCCGGCT ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCAC
383	E56	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGACCTGGAAAGTGGTTTCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGTGGTGGTGGT TACCATTTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAGACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTGTCACTGACCTG GAAACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTATACAACCCGGCT ACTCATTTACTACAAATACGAGCAGACCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACGACCATCACCCAC

Figura 47 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNION	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
384	E57	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGATCGTCCAGGGG GGCGCTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTATGGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTACAACCCCTTCA ACTCATGAATACAAATACCATCAGACTCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
385	E58	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGCGCTCCGC TGGCGGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTACAACCCCGGT ACTCATGTATACATATACGATCAGTTCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
386	E59	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGAGGGCCAGGGC TTGCAGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTATGGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTACAACCCCGGT ACTATGGAGTACACATATCAGCGGACTCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
387	E60	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGAGCCCTC TGGAGGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTGGTCTG GACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACCCGATGTT GACGGTCCCCATGCTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
388	E61	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGGACGCCCTCCAG GGAACTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTGGTCTGTT AAACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTCAACCCCGGT ACTCATGAATACATATACCATACGACTCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
389	E62	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGCTCGACGGG CAGTTGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTGGTTCATC GTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTGGTACAACTCGCG ACTCATGAATACAACTACCGTGTGACTCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
390	E63	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTTGTTGCTGCCACCCCCACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGGACACTTCAGGT GCTTCATATCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACCTGTCCCTTACTCTGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACGACCTGAT TCGCATTATTACAACCTACATATGGTTCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
391	E64	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGGATTTCTGGTAAT GGTACTTATCAATATTAACCGCATCATTACCGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACCGTGT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACAAACCGGT ACTCACGAATATACATACGAGTGGTGCTCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
392	E65	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGCGGCCAACAGC CAGGTCTACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACAAACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTTTAACTATGCT ACTCACGAATACATATACCATACCATTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
393	E66	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGAAAGTCTGACGGG TCGGCTTACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACCGTGT CAGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACAAACCGGAT ACACATGAGTATAAATACCATGTGTCGCGCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
394	E67	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGTCTGGTGATG GGGTTGTACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACAAACCTTCT ACTTATGAATACAAATACATACGACTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
495	E68	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGAAACACAGAACCA GGCGCCACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTGGTACAACCTGGTT TCTCATGAATACGTATACCATACTACCCCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
395	E69	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGCACGGCGCATG GCGGTGTACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTGGTGGTGT CTGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTTTTTTCAATCCGGTT ACTCATGAATACATGATCATACGATTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC
396	E70	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGGGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGGTGTCCGGCAGG GGCGGTACCAATATTAACCGCATCATTACGGCGAAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCATTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACAAACCTAGAA ACTTATGAATATCATTTACTATCGCACCTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGCACCATCACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
397	E71	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTGGTTCGGCAACC TCGTCTTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGACCTG AAACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTATTTAAACCCCGTT ACTCATGAAATACGAAATATCATAGGACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
398	E72	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTTCGGCAACC ACCTGTACCAATATTTACCGCAATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTACGACGTT CATACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTATTTACAAACATGGTT ACTTATGAATACAACTACCATCTTACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
399	E73	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAAACAGTTGTG GGCGGTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTCTGTGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTATTTAAACCCCTCGT ACTCATGAAATATCAATATCACACGACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
400	E74	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGGGCGTCGGGC GGGTGTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTCTGTGTT AACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTTTTACAAACCCGGCT ACTTATGAGTACATATACCATACCACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
401	E75	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGCGGGCGGGCGC GCCAGTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTACGACGTT ACTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTTTTACAAACCCGGCT ACTCATGAAATATCACTATGAGACCAACGCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
402	E76	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTACTTCGACGCCC TTGACGTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCATGACGTT AACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTTTCACAAACCCGGAG ACACATGAATACACTTACCACTGACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC
403	E77	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGAGTTCTGCAACA AGACCTTACCAATATTTACCGCATCATTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCTGTGATATACCATCACTGTGTATGCTGCTCACTGACTTTTCAACCCGACT ACGCACGAATACTATTTATCATACGACTTCCAAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTTGACAAACCAATCCCAGCACCATCACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
404	E78	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGTCCGTGAGAGG TCCCGTGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTACAACCCGCTCT ACTCATGAATACAAATTACCTTCAGGACTCCAAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
405	E79	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGCAGAGATACCTCC AGTTATCATCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTCACCCGCTCT ACCCATGAATACATCTACCGTACCATTCCAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
406	E80	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGTCTAGCTCTCAT CGCCGCTATCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTGGTGGTGT GCTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTCACCCAGAC ACTCATGAATACATACCATGCCACCCCAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
407	E81	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGGATAATAATTCT AACTCATATCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTTACGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCTCATACT GAGGTTGAGCATACTTATCATGAATCGCCAAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
408	E82	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGCGCGTGTGGTC GACATGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CTGACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCCGCTGTT GACGGCGGCACACCTACTATGAATCTCCAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
409	E83	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGATGTTCTGTGGGG ATGTCTTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTTACGGTGT CATACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTCACCCGCT ACGCATGAATACATCTACCATGTGACTCCAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC
410	E84	ATGGGAGTTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGAGCGTGCACCGG AAGAACTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCTGGTGGTGT GTTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTCACCCGCGCA ACTCATGAATACGACTACCGAACAACCTCCAATTTCCATTTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCAGCACCATCACCCAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
411	E85	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTTCTGATCAGCTGGACACAAAGGCAGT ACTCATTAACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTATGGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTTGACACCGCTCT ACTCATGAGTATAAATAACCGTACGACTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
412	E4	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGACAGAAACGTGAC GGAAGTAGACAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTTTAACCCGACT ACACATGAATACATATATCAGACAACCTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
413	E86	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGACTCCGGTGAA AACAAATTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTAACAACCCGGAAG ACTCATGAATATAAATTACTTACTATTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
414	E87	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGGAGCCCCCTTG ATCGAGTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTCTG TCTACAGCTACCATCAGCGGCCTCAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTTCAACCCGGCT ACTCATGAATACACATACCATGTGAGTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
415	E88	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTCTGCAACAAAC AAACCTTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTTTAACCCGACT ACACATGAATACATATATCAGACAACCTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
416	E89	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGATGACCCAGCT GCAACCGACAAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTTACGACCTTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTATTAACAACCCGGCT ACCCATCAATACAAATACCTCTCAGAGTCCAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC
417	E90	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTACTGGGAGGGG CTGCCCTACCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCGTGACGTT AACACAGCTACCATCAGCGGCCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACCTGACTGTGTACAAACCCGAC ACCCATGAGTATATATACCATACGATTCGAATTTCCATTAATTAACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
418	E91	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGAGGGCGCGGTGG CGGACCTACCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTTACGACGTTT TACACAGCTTACCATCAGCGGCCTTTAAACCTTGGCGTTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTTAAACCCCTAAC ACGCTTGAAATACACCTTACAGCGCATTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
419	E92	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGAGGGCGGCAAC CACTCGTACCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTTCAATCCTGTG ACTCATGAATACAAATACCGTACAATTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
420	E93	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGAGTTTCAAGACGA GGTTCCCTATCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACCGCACGCT GACGGTCCGCACACTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
421	E94	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGAAATACGGAGGA CGCAATTTATCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACCGCACGCT GACGGTCCGCACACTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
422	E95	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTGGTGGTGGCGAG GGGATGTACCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT TCTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTTTCAACCCGGCA ACCATGAATACAAATTTATCATTTCAATTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
423	E96	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGGGGAGCAACCGG GGGAGTACCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT TCTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACGCTTTTCAACCCCACT ACTCATGAATACAAATTTATTTTACACTTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC
424	E97	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAAGCTGGTTGGCGGGAAG CTGAGGTACCAATAATTACCGCATACATTACGGCGAAACAGAGGGAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCCCTCATGACCTG CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATTAACCGCATGCT GACGGTCCGCACACTTACCATGAATATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTTGACAAACCATCCCAAGCAACCATCAACAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
425	E98	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCAACC TCCCGCTACCAATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAATACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC
426	E99	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCAACC TCCCGCTACCAATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCACGCT GACGGTCCGCACACTTACCATGAATATCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC
427	E100	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGACCCCTGCTAAT AAATCTTACCAATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAATACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC
428	E101	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCT GTTACTTACCAGTATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC
429	E102	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGACCCCTGCTAAT AAATCTTACCAATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC
430	E103	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGACCCCTGCTAAT AAATCTTACCAATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTAACATGATGCTGTTGAA TACTCTGAATACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC
431	E104	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCAACAGCCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTGGTGT GTTACTTACCAATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACTTACCATGAATACCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCAGACCATCACCCAC CACCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
432	E105	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCAAACC TCCCGCTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTGGTGGTCTG TCCACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACCTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
433	E106	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCT GTTACTTTACCAAGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACCTACCATGAATATCCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
434	E107	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAGTTTACGACCGA GGTTCTTATCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTTACGACGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATGATGATGATGTTGAA TACACTGAACATCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC
435	E108	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCGGCT GTTACTTTACCAAGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACCTTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
436	E109	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTCCAAACC TCCCGCTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACCTTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
437	E110	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTGGTGGT GTTTACTTTACCAAGTATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATACCTTACCATGAATCTCCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC CACCAC
438	E111	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGGAGGCTCCAAACC TCCCGCTACCAATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCCCTCATGACCTG GTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTAACCATCACTGTGTATGCTGTCACTAACATGATGATGATGTTGAA TACTCTGAATACCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCACAGCACCATCACCCAC

Figura 47 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS
439	E112	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGACGCTGGTGCT GTTACTTACCAGTATTACCGCATCACTTACGCGCAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACGTGTCCTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGCCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTATAAACCGCACGCT GACGGTCCGCACACTTACCATGAATATCCAAITTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCAC CACCAC
440	E113	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGTATCCTGGCCAA CCAACATATCAATATTACCGCATCACTTACGCGCAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCATTGTGCTTACCTGGTT TACACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACTAGCTTACAAAGAA TACTCTGAATACCAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCACACCAC
441	E114	ATGGGAGTTTCTGATGTGCCGCGCGACCTGGAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCAGCCTGCTGATCAGCTGGGCAAAAGTTCAACC AGCCAATATCAATATTACCGCATCACTTACGCGCAACAGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACGTGCTTGGTGGTGT CGTACAGCTACCATCAGCGGCCCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCACTGACCATAAACCGCATGCT GACGGTCCGCATCTTACCATGAATCTCCAAITTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATCCCAGCACCATCACCAC CACCAC

Figura 48

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
442	E3-GS10-I1	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTTGCCGGGCA AGCTGAGGTACCCATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACGTGTGCTCATGA CCTGGGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACACTGTGTATGCTGCTACTAACATGATGCAT GTTGAAATACCTCTGAATACCCAAATTTCCATTAATTACCCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTGGTTCCGGCAGCGGT CCGGCAGCGGCTCTGGCAGGGTTCTGGTTCCGTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCCAG CCTGCTGATCAGCTGGTCTGGCGGCTTGAAGTTGGCGGATATTAACGCATCACCTACGGGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTTCACTGTGGCTTAAACGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTG TGTATGCTGCTCACTAGGTTCCGGGACTACACGCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCAACA CCACCAACCAAC
443	I1-GS10-E3	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTTGCCGGCTC TGAAAGTTGGCGGATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGAGAGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACGTGTGCTTAAAA CGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACACTGTGTATGCTGCTACTAGGTTCCGGCAG TACCAAGCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTGGTTCCGGCAGCGGTCCGGCAGCGGT CTGGCAGCGGTTCTGGTTCTGGTTCTGATGTGGCGGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCAOCCTCCACAGCCTGCTGATCAG CTGGTTGCCGGCAAGCTGAGGTACCAATATTAACGCATCACCTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTC ACTGTGCTGATGACCTGGGTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGTATGCTGTCA CTAACATGATGCATGTTGAAATCTCTGAAATACCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCAACA CCACCAACCAAC
444	E1-GS10-I1	ATGGGAGTTTCTGATGTGGCGGCGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACAGCCTGCTGATCAGCTGGTTGCCGGG CGGAGGACTACCCATATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACGTGTGCTCATGA CCTGGTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACACTGTGTATGCTGCTACTGACATGATGCAT GTTGAAATACCATCAGCATCCAAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTGGTTCCGGCAGCGGT CCGGCAGCGGCTCTGGCAGGGTTCTGGTTCCGTTCTGATGTGCGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCCCACCCAG CCTGCTGATCAGCTGGTCTGGCGGCTTGAAGTTGGCGGATATTAACGCATCACTTACGGGAAACAGGAGGCAATAGCCCT GTCCAGGAGTTTCACTGTGGCTTAAACGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTG TGTATGCTGCTCACTAGGTTCCGGGACTACACGCAATTTCCATTAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCAACA CCACCAACCAAC

Figura 48 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
445	I1-GS10-E1	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGGACCTTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGTCTGCGCGTCTGAAAGTTTGGCGGATATTACCGCATCTACCTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTTCACTGTGCTTAAATAA CGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGATGCTGTACCTAGTTTCCGCGAC TACCAGCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTGGTTCCGGCAGCGGCTCCGGCAGCGGCT CTGGCAGCGGTTCTGGTTCCGTTCTGATGTGGCGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCTTGTGATCAG CTGGGTGGCGGGGGGAGGACTACCAATATATACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTT ACTGTGCCTCATGACCTGGTTACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGATGCTGTCA CTGACATGATGATGTTGAATACACTGAACATCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAACCATGCCAGCAOCCA CCACCACCAC
446	E2-GS10-I1	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGGATTTCAGGAC GAGGTTCCCTATCAATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTGGTCC GGTTCAACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGATGCTGTACCTAGCATTAACCG CATGCTGACGGTCCGCATACTTACCATGAATCTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTG GTTCCGGCAGCGGCTCCGGCAGCGGCTCTGGCAGCGGTTCTGGTTCCGTTCTGATGTGGCGGACCTGGAAAGTGGTTG TGCCACCCACCAAGCTGCTGATCAGCTGGTCTGGCGGCTGAAAGTTGGCGGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACA GGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTAAAGGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTG ATTATACCATCACTGTGATGCTGTCACTAGGTTCCGCGGACTACCAGCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAA ACCATGCCAGCAOCCACCACCAC
447	I1-GS10-E2	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGTCTGCGCGTCT TGAAAGTTTGGCGGATATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTCACTGTGCTTAAATAA CGTTTACACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGATGCTGTACCTAGTTTCCGCGAC TACCAGCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAAAGGTAGCGGCTCTGGTTCCGGCAGCGGCTCCGGCAGCGGCT CTGGCAGCGGTTCTGGTTCCGTTCTGATGTGGCGCGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCTTGTGATCAG CTGGGATTCAGGACGAGGTTCCCTATCATAATTACCGCATCACTTACGGCGAAACAGGAGGCAATAGCCCTGTCCAGGAGTTT ACTGTGCCTGGTCCGGTTCAATACAGCTACCATCAGCGGCTTAAACCTGGCGTTGATTATACCATCACTGTGATGCTGTCA CTGACCATAAACCGCATGCTGACGGTCCGCACTTACCATGAATCTCCAAATTTCCATTAAATTACCGCACAGAAATTGACAA ACCATGCCAGCAOCCACCACCAC
448	E5-GS10-I1	ATGGGAGTTTCTGTGATGTGGCGGGACCTGGAAAGTGGTTGCTGCCACCCACCAGCCCTGCTGATCAGCTGGGACCCGG TTGATCGTTTACGATATTACGATCACTATGGTGAAACCGGTGTAATTTCCGGTTTACGGCTTACCGATTACCGTTCCCTCGCGA CGTTTATACCGCAACCATTAGCGGCTGAAACCGGGTGTGATTACCACTTACCGTTTACGGCTTACCGATTATTAACCG CATGAGATGGTCCGCATACCTATCATGAAAGCCGATAGCATTAACATATCGCACCGAAATGATAAGGTAGCGGTAGCG GTTTACGGTAGCGGATCAGGTTCTGGTTCTGGTAGTGGTAGCGGACGTTTTCAGATGTGCTCGGACCTTGGAAAGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTAGTGTGTCACGCTGAAAGTTGCCGTTATTACCGATTACTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTCCCGGAAATGTGTACACAGCCACCATCTGCGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAAATCACAGTTTATGCAGTACCCGTTTTCGTGATTATCAGCCGATCAGCATCAATTTATCGTACAGAGATCGATAA ACCGTGCCAGCATCAOCCACCACATCAC

Figura 48 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
449	E85-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTTCTTGGACCCAGGGTA GCACACATTTATCAGTATTTATCGCATCACTATGGTGAACCGGTGTAATTTCCGGTTTCAGGAATTTACCGTTCCCTGGTAT GGTTTATACCGCAACCATTAGCGGTCTGAACCGGGTGTGATTACACCATTTACCGTTTACCGCTTACCGGATTTATTCGAT CGGTCCACCCATGAATATAATATCGGACCAACCGGATTAAGCATTAACATATCGCACCGAAATGATAAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTAGTAGCGGACGTTTCAGATGTCCCTCGCACTGGAAGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTAGTGGTCTGCACGTCTGAAAGTTGCCGTTTATTAACCGTATTACTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGCCGAAAAATGTGTACACAGCCACCATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAATCACAGTTTATGCAAGTACCGGTTTTCGTGATTATCAGCCGATCAGCATCAATTAATCGTACAGAGATCGATAA ACCGTGCCAGCATCACCAACCATCATCAC
450	E4-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTTCTTGGCATGAACGTG ATGGTAGCCGTGAGTATTTATCGCATCACTATGGTGAACCGGTGTAATTTCCGGTTTCAGGAATTTACCGTTCCCTGGCGG TGTTCGTACCGCAACCATTAGCGGTCTGAACCGGGTGTGATTACACCATTTACCGTTTACCGCTTACCGATTTATTTCAAT CCGACCAACCATGAATATATTTATCAGACCAACCGGATTAAGCATTAACATATCGCACCGAAATGATAAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTAGTAGCGGACGTTTCAGATGTCCCTCGCACTGGAAGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTAGTGGTCTGCACGTCTGAAAGTTGCCGTTTATTAACCGTATTACTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGCCGAAAAATGTGTACACAGCCACCATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAATCACAGTTTATGCAAGTACCGGTTTTCGTGATTATCAGCCGATCAGCATCAATTAATCGTACAGAGATCGATAA ACCGTGCCAGCATCACCAACCATCATCAC
451	E90-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTTCTTGGTATTTGGGAAG GTCTGCCGTATCAGTATTTATCGCATCACTATGGTGAACCGGTGTAATTTCCGGTTTCAGGAATTTACCGTTCCCTCGCA CGTTAATACCGCAACCATTAGCGGTCTGAACCGGGTGTGATTACACCATTTACCGTTTACCGCTTACCGGATTTGGTACCAAC CCTGTACCCATGAATATATTTATCATACCATTCAGTATAGCATTAACATATCGCACCGAAATGATAAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTAGTAGCGGACGTTTCAGATGTCCCTCGCACTGGAAGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTAGTGGTCTGCACGTCTGAAAGTTGCCGTTTATTAACCGTATTACTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGCCGAAAAATGTGTACACAGCCACCATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAATCACAGTTTATGCAAGTACCGGTTTTCGTGATTATCAGCCGATCAGCATCAATTAATCGTACAGAGATCGATAA ACCGTGCCAGCATCACCAACCATCATCAC
452	E96-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTTCTTGGCAAGCAATC GTGGCAACCTATCAGTATTTATCGCATCACTATGGTGAACCGGTGTAATTTCCGGTTTCAGGAATTTACCGTTCCCTGGCGG TGTTCGTACCGCAACCATTAGCGGTCTGAACCGGGTGTGATTACACCATTTACCGTTTACCGCTTACCGGATTTGATTTAAT CCGACCAACCATGAATATAATATTTATCAGACCAACCGGATTAAGCATTAACATATCGCACCGAAATGATAAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTAGTAGCGGACGTTTCAGATGTCCCTCGCACTGGAAGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTAGTGGTCTGCACGTCTGAAAGTTGCCGTTTATTAACCGTATTACTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGCCGAAAAATGTGTACACAGCCACCATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAATCACAGTTTATGCAAGTACCGGTTTTCGTGATTATCAGCCGATCAGCATCAATTAATCGTACAGAGATCGATAA ACCGTGCCAGCATCACCAACCATCATCAC

Figura 48 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
453	E105-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGGACGAACCCGACAGCCCTGGTGAATTTCTTGGGATGCACCGA CCTCTGTTTATCAGTATTTATCGCATACCTATGTTGAAACCGGTGTAATTTCTCCGGTTACAGGAATTTACCGTTCTCGGG TCTGAGCACCGCAACCAATTAGCGGTCTGAAACCGGGGTGTTGATTACACCAATTACCGTTTACCGGTTACCGATTATAAACCG CATGCAGATGGTCCGCATACCTATCATGAAGACCGCGGATTAGCAATTAACATATCGACCGGAAATTTGATTAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTGTAGGCGACGTTTCAGATGTGCTCGACCTGGAACTGGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTTAGCTGCTGCAAGTTGCCCCGTTTATTAACCGTATTAATTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGGCGAAATTTGTACACAGCCACCAATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAAATCAGAGTTTATGCAAGTGACCCGTTTCTGATTTATAGCCGATCAGCATCAATTAATGTCACAGAGATCGATAA ACCGTGGCAGCATCACCAATCATCAC
454	E112-GS10-I1	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCGACAGCCCTGGTGAATTTCTTGGGATGCAGGTG CAGTTACCTATCAGTATTTATCGCATACCTATGTTGAAACCGGTGTAATTTCTCCGGTTACAGGAATTTACCGTTCTCGGG TGTTCGTACCGCAACCAATTAGCGGTCTGAAACCGGGGTGTTGATTACACCAATTACCGTTTACCGGTTACCGATTATAAACCG CATGCAGATGGTCCGCATACCTATCATGAATTAACATATCGACCGGAAATTTGATTAAGGTAGCGGTAGCG GTTTCAAGGTAGCGGATCAGGTTCTGTTCTGGTGTAGGCGACGTTTCAGATGTGCTCGACCTGGAACTGGTGGTGGC AGCCACACCGACTTCTCTGCTGATTTAGCTGCTGCAAGTTGCCCCGTTTATTAACCGTATTAATTTATGGCGAAACA GGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTTACCGTGGCGAAATTTGTACACAGCCACCAATCTCTGGCCTGAAACCTGGCGTGG ACTACACAAATCAGAGTTTATGCAAGTGACCCGTTTCTGATTTATAGCCGATCAGCATCAATTAATGTCACAGAGATCGATAA ACCGTGGCAGCATCACCAATCATCAC
455	I1-GS10-E5	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCGACAGCCCTGGTGAATTTAGTGGTCTGCACGTC TGAAAGTTGCCGTTTATTTATCGCATTTACCTATGTTGAAACCGGTGTAATTTCTCCGGTTACAGGAATTTACCGTTCTCGAAATA TGTTTTATACCGCAACCAATTAGCGGTCTGAAACCGGGGTGTTGATTACACCAATTACCGTTTATGCACTACCGGTTTCTGTGAT TATCAGCCGATTTAGCAATTAACATTAACGACCGGAAATTTGATTAAGGTAGCGGTGTTCTTGGTAGCGGTTCTTGGTT CTGGTAGTGGTAGCGGACCGGTTTTCAGACGTTGCCCTCGTGAATTTAGAAAGTTGGTGGCAGCCACACCGCTCCTGCTGATTTTC TTGGTGGGACCGGTTTGTATCTATCAGTATTTATCGCATCATACAGCGGAAACAGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTC ACCGTACCGGCTGATGTGTATACCGCCACAATTTCTTGGTTTAAACCTGGCGTGGACTACACAATCAGATTTATGGCGTGA CCGATTTATAACCGCATGGCAGATGGTCCGATACCTTATCATGAAAGCCCGATCTCTATCAATTTATGCAAGATCGATAA ACCGTGTACGATCACCAATCATCAC
456	I1-GS10-E85	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAGGTTGTTGCAGCAACCCGACAGCCCTGGTGAATTTAGTGGTCTGCACGTC TGAAAGTTGCCGTTTATTTATCGCATTTACCTATGTTGAAACCGGTGTAATTTCTCCGGTTACAGGAATTTACCGTTCTCGAAATA TGTTTTATACCGCAACCAATTAGCGGTCTGAAACCGGGGTGTTGATTACACCAATTACCGTTTATGCACTACCGGTTTCTGTGAT TATCAGCCGATTTAGCAATTAACATTAACGACCGGAAATTTGATTAAGGTAGCGGTGTTCTTGGTAGCGGTTCTTGGTT CTGGTAGTGGTAGCGGACCGGTTTTCAGACGTTGCCCTCGTGAATTTAGAAAGTTGGTGGCAGCCACACCGCTCCTGCTGATTTTC TTGGACCCAGGGTAGCACACATTTATCAGTATTTATCGCATCATACAGCGGAAACAGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTC ACCGTACCGGCTGATGGTGTATACCGCCACAATTTCTTGGTTTAAACCTGGCGTGGACTACACAATCAGATTTATGGCGTGA CCGATTTATTTCTGATCGGACCCATGATATAATATCTGTACCAACCCCGATCTCTATCAATTTATGCAAGATCGATAA ACCGTGTACGATCACCAATCATCAC

Figura 48 continuación

SEC ID Nº	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
457	I1-GS10-E4	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTAGCTGGTCTGCACGTC TGAAAGTTGCCGTTATTATCGCATTAACCTATGTTGAAACCGGTGGTAATCTCCGGTTCAGGAATTTACCGTTCCGAAAAA TGTTTATACCCGAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGTGTGATTACCAATTTACCGTTTATGCAATTTACCCGTTTCTGTGAT TATCAGCCGATTAGCATTAACATATCGCACCCGAAATTTGATAAAGGTAGCGGTACGGTCTCTGTTAGCGGTTCAGGTTCTGGTT CTGGTAGTGGTAGCGGACGCTTTCAGACGTGCTCTGATTAGAAAGTGGTGGCAGCCACACCGACCTCACCTGCTGATTTC TTGGCATGAACGTGATGGTAGCCGTACGATTTATCGCATCACATACGGCGAAACAGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTC ACCGTACCGGGTGGTGTCTGTTACCGCCACAATTTCTGGTTTAAACCTGGCGTGGACTACACAAATCACAGTTTATGCCGTGA CCGATTATTTCAATCCGACCCACCAATATATTTATCAGACCCACCGGATCTCTATCAATTTATCGCACAGAGATCGATAA ACCGTGTACGATCACCAACCATCATC
458	I1-GS10-E105	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTAGCTGGTCTGCACGTC TGAAAGTTGCCGTTATTATCGCATTAACCTATGTTGAAACCGGTGGTAATCTCCGGTTCAGGAATTTACCGTTCCGAAAAA TGTTTATACCCGAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGTGTGATTACCAATTTACCGTTTATGCAATTTACCCGTTTCTGTGAT TATCAGCCGATTAGCATTAACATATCGCACCCGAAATTTGATAAAGGTAGCGGTACGGTCTCTGTTAGCGGTTCAGGTTCTGGTT CTGGTAGTGGTAGCGGACGCTTTCAGACGTGCTCTGATTAGAAAGTGGTGGCAGCCACACCGACCTCACCTGCTGATTTC TTGGGATGCAACCGACCGGTTATCAGTATTTATCGCATCACATACGGCGAAACAGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTC ACCGTACCGGGTGGTCTGAGCACCGCCACAATTTCTGGTTTAAACCTGGCGTGGACTACACAAATCACAGTTTATGCCGTGA CCGATTATAACCGCATGCAGATGTTCCGGATACCTATCATGAAAGCCCGATCTCTATCAATTTATCGCACAGAGATCGATAA ACCGTGTACGATCACCAACCATCATC
459	I1-GS10-E112	ATGGGTGTTTCTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTAGCTGGTCTGCACGTC TGAAAGTTGCCGTTATTATCGCATTAACCTATGTTGAAACCGGTGGTAATCTCCGGTTCAGGAATTTACCGTTCCGAAAAA TGTTTATACCCGAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGTGTGATTACCAATTTACCGTTTATGCAATTTACCCGTTTCTGTGAT TATCAGCCGATTAGCATTAACATATCGCACCCGAAATTTGATAAAGGTAGCGGTACGGTCTCTGTTAGCGGTTCAGGTTCTGGTT CTGGTAGTGGTAGCGGACGCTTTCAGACGTGCTCTGATTAGAAAGTGGTGGCAGCCACACCGACCTCACCTGCTGATTTC TTGGGATGCCGCTGAGTTACCTATCAGTATTTATCGCATCACATACGGCGAAACAGCGGAAATAGCCCTGTGCAAGAAATTC ACCGTACCGGGTGGTGTCTGTTACCGCCACAATTTCTGGTTTAAACCTGGCGTGGACTACACAAATCACAGTTTATGCCGTGA CCGATTATAACCGCATGCAGATGTTCCGGATACCTATCATGAAATATCCGATCTCTATCAATTTATCGCACAGAGATCGATAA ACCGTGTACGATCACCAACCATCATC
460	I1-GSGCS8-E5	ATGGGCGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTTGTTGCAGCAACCCCGACCGCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACCGGCGGTAACCTCCGGTTCAGGAATTTACCGTTCCGAAAAA TGTTTATACCCGAACCATTAGCGGTCTGAAACCGGGTGTGATTATCAATCAGCTGATACCGGTTCACCGTTTCTGGAT TACAGCCGATTAGCATTAACATATCGCACCCGAAATTTGATAAAGGTAGCGGTACGGTCTCTGTTAGCGGTTCAGGTTCTGGTT GCGGTCTGGCATGGTAGCGTGTCTGACGTCCCGCGACCTGGAAAGTTGTTGACAGCCGCCACCGCTGCTGATTAG TTTGGTGGGCGCGGTGGATCGTTACAGTATTTACCGCATCACTATGGCGAAACCGGTTGGTAAACAGCCGCTGCAAGAAATTT ACCGTGGCGGTGATGTTTATACCGCGACCATCTCTGGTCTGAAACCGGGGTTGACTACAGATTACCGTTTACGGGTTA CCGATTATAACCGCATGCCGATGGTCCGCATACGTACCCAGAAAGTCCGATTAGCATCAATTTATCGGACCGGAACATCACCA TCACCATCATC

Figura 48 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
461	I1-GS10-E5-GSGC	ATGGGCGTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTGGTTGCGGCCACCCCGACGAGTCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACCGGCGGTACAGCCCGGTTACAGGAATTTACCGTGGCGAAATAA TGTTTATACCGCAACGATTTCTGGCTTGAACCGGGTGTGATTTATACCATCACGGTGTACGGTTCACCGTTTCCCGGAT TACAGCCGATTAGCATCACTATCGTACGGAAATGAAAGGCAAGTGTAGCGGTCTTGGTAGTGGCAGGTTCTGGCA GTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGTAAAGGACGTTCCCGCGATCTGGAAAGTGTGGAGTGTGACGAGACCCGACGAGCCTGCTGATCTC TTGGTGGGCCCCGGTGGATCGTTACCAAGTATACCGCATCACTATGGCGAAACCGGTGGCAATTCCTCCGTTGCAAGAAATTC ACCGTGGCGGTGATGTTTATACCGCGACGATTAGCGGTCTGAAACCGGGCGTTGACTACACGATTACCGTGTACGGCGTTA CCGATTATAAACCGCATGCCGATGGTCCGATACGTACACGAAATCTCCGATTATGATCAATTTATCGGACCGAAGCAGTGG TTGCCATATCAACCATCAC
462	I1 (S62C) - GS10-E5	ATGGGCGTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTGGTTGCAAGAACCCCGACGAGCCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACCGGCGGTACAGCCCGGTTACAGGAATTTACCGTGGCGAAATAA TGTTTATACCGCAACGATTTCTGGCTTGAACCGGGTGTGATTTATACCATCACGGTGTACGGTTCACCGTTTCCCGGAT TACAGCCGATTAGCATCACTATCGTACGGAAATGAAAGGCAAGTGTAGCGGTCTTGGTAGTGGCAGGTTCTGGCA GTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGTAAAGGACGTTCCCGCGATCTGGAAAGTGTGGAGTGTGACGAGACCCGACGAGCCTGCTGATCTC TTGGTGGGCCCCGGTGGATCGTTACCAAGTATACCGCATCACTATGGCGAAACCGGTGGTAACTCTCCGTTGCAAGAAATTT ACCGTGGCGGTGATGTTTATACCGCGACGATTCTGGTCTGAAACCGGGCGTTGACTACACGATTACCGTGTACGGCGTTA CCGATTATAAACCGCATGCCGATGGTCCGATACGTACACGAAATCTCCGATTATGATCAATTTATCGGACCGAACATCACCA TCACCATCAC
463	I1-GS10-E5 (S62C)	ATGGGCGTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTGGTTGCAAGAACCCCGACGAGCCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACCGGCGGTAACTCTCCCGTTACAGGAATTTACCGTGGCGAAATAA TGTTTATACCGCAACGATTTCTGGCTTGAACCGGGTGTGATTTATACCATCACGGTGTACGGTTCACCGTTTCCCGGAT TACAGCCGATTAGCATCACTATCGTACGGAAATGAAAGGCAAGTGTAGCGGTCTTGGTAGTGGCAGGTTCTGGCA GTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGTAAAGGACGTTCCCGCGATCTGGAAAGTGTGGAGTGTGACGAGCCTGCTGATCTC TTGGTGGGCCCCGGTGGATCGTTACCAAGTATACCGCATCACTATGGCGAAACCGGTGGTAACTCTCCGTTGCAAGAAATTT ACCGTGGCGGTGATGTTTATACCGCGACGATTCTGGTCTGAAACCGGGCGTTGACTACACGATTACCGTGTACGGCGTTA CCGATTATAAACCGCATGCCGATGGTCCGATACGTACACGAAATCTCCGATTATGATCAATTTATCGGACCGAACATCACCA TCACCATCAC
464	I1 (S91C) - GS10-E5	ATGGGCGTGTGATGTTCCGGGTGATCTGGAAAGTGGTTGCAAGAACCCCGACGAGCCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACCGGCGGTAACTCTCCCGTTACAGGAATTTACCGTGGCGAAATAA TGTTTATACCGCAACGATTTCTGGCTTGAACCGGGTGTGATTTATACCATCACGGTGTACGGTTCACCGTTTCCCGGAT TACAGCCGATTAGCATCACTATCGTACGGAAATGAAAGGCAAGTGTAGCGGTCTTGGTAGTGGCAGGTTCTGGCA GTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGTAAAGGACGTTCCCGCGATCTGGAAAGTGTGGAGTGTGACGAGCCTGCTGATCTC TTGGTGGGCCCCGGTGGATCGTTACCAAGTATACCGCATCACTATGGCGAAACCGGTGGTAACTCTCCGTTGCAAGAAATTT ACCGTGGCGGTGATGTTTATACCGCGACGATTCTGGTCTGAAACCGGGCGTTGACTACACGATTACCGTGTACGGCGTTA CCGATTATAAACCGCATGCCGATGGTCCGATACGTACACGAAATCTCCGATTATGATCAATTTATCGGACCGAACATCACCA TCACCATCAC

Figura 48 continuación

SEC ID N°	AGENTE DE UNIÓN	SEC DE ADN
4 65	I 1 - GS10 - E5 (S91C)	ATGGCGGTGAGCGGATGTTCCGCGGTGATCTGGAAAGTGGTTGCAGCAACCCCGACCAAGCCTGCTGATTAGCTGGTCTGCCCCGCC TGAAAGTGGCACGTTATTACCGCATCACTACGGCGAAACGGGCGGTAACAGTCCGGTTCAGGAATTTACCGTGCCGAAAAA TGTTTATACCGCAACGATTAGCGGCTTGAACCGGGTGTGGATTATACCATCACGGTGTACGCGGTTACCCGTTTCCGCGAT TACCAGCCGATTAGCATCAAC'TATCGTACGGAAATTGAAAAAGGCAGTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGGCAGCGGTTCTGGCA GTGGTAGCGGCTCTGGTAGTGTAAAGCGACGTCCCGCGGACCTGGAAAGTTGTTGACGCAAGCCGACCAAGCCTGCTGATCAG TTGGTGGGCCCCGGTGGATCGTTACCAGTATTACCGCATCACCTATGGCGAAACCGGTGGTAACAGCCCGGTGCAAGAATTC ACCGTGCCGCGTGATGTTTATACCGCGACCATCTCTGGTCTGAAACCGGGGCTGACTACACGATTACCGTTTACGGGGTTA CCGATTATAAACCGCATGCCGATGGTCCGCATACGTACCACGAAAGCCCGATTTCATCAATTATCGGACCGGAACATCACCA TCACCATCAC