



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 770**

51 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/566 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98963882 .0**

86 Fecha de presentación : **11.12.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **1040351**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2000**

54

Título: **Región C-terminal de proteína de transcrito relacionado con agutí (ART).**

30

Prioridad: **16.12.1997 US 69747 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2008

73

Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72

Inventor/es: **Fong, Tung, Ming;**
Van der Ploeg, Leonardus, H., T. y
Tota, Michael, R.

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Región C-terminal de proteína de transcrito relacionado con agutí (ART).

5 Declaración referente a I+D patrocinados federalmente

No aplicable.

Referencia a apéndice de microficha

10 No aplicable.

Campo de la invención

15 La presente invención está dirigida a polipéptidos derivados de la región C-terminal de la proteína de transcrito relacionado con agutí (ART) y a usos de dichos polipéptidos, incluyendo el uso de inhibidores de la unión de hormonas estimulantes de melanocito a receptores de melanocortina, y al uso para identificar inhibidores de la unión de la proteína ART a receptores de melanocortina.

20 Antecedentes de la invención

La ART (transcrito relacionado con agutí) se descubrió originalmente como un ARNm que está regulado positivamente en el hipotálamo de ratones ob/ob y db/db. El gen ART se ha clonado tanto de ratones como de seres humanos y codifica una proteína de 131 aminoácidos en ratones y 132 aminoácidos en seres humanos (Shutter y col., 1997, *Genes and Development*, 11: 593-602). Se ha mostrado que la proteína ART producida recombinantemente es un antagonista funcional del receptor de melanocortina 3 (MC3R) y del receptor de melanocortina 4 (MC4R) (Fong y col., 1997, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 237: 629-631; Ollman y col., 1997, *Science* 278: 135-138).

MC3R y MC4R pertenecen a una clase de receptores acoplados a proteína G conocida como receptores de melanocortina, puesto que estos receptores activan la adenililo ciclase en respuesta a ligandos conocidos como melanocortinas (por ejemplo, adrenocorticotrofina (ACTH) y las hormonas estimulantes de melanocito α , β y γ). MC3R y MC4R son receptores de melanocortina neurales, expresándose MC3R en el hipotálamo y el sistema límbico del cerebro y expresándose MC4R ampliamente en el cerebro. En particular, se ha encontrado la expresión de MC4R en una serie de sitios hipotalámicos, incluyendo los núcleos ventromedial, lateral, dorsomedial y paraventricular (Mountjoy y col., 1994, *Mol. Endocrinol.* 8: 1298-1308), regiones que han mostrado desempeñar un papel en el comportamiento de alimentación (Bray, 1987, *Nutr. Rev.* 45: 33-43). Los experimentos de reconocimiento génico han mostrado que el MC4R tiene un papel importante en el control del comportamiento de alimentación y la obesidad. Los ratones con delección génica que carecen de MC4R desarrollan un síndrome de obesidad caracterizado por hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglucemia (Huszar y col., 1997, *Cell* 88: 131-141).

A la vista de esto, existe un gran interés en la proteína ART, que parece ser un regulador natural de MC3R y MC4R en seres humanos. Se cree que la proteína ART es probable que sea un regulador natural de la obesidad humana que funciona antagonizando MC3R o MC4R. En consecuencia, es deseable la identificación de sustancias que inhiban la unión de la proteína ART a MC3R o MC4R, puesto que es probable que dichos inhibidores sean valiosos en el control de la obesidad. También es probable que las sustancias que potencian el efecto de la proteína ART sobre MC3R o MC4R sean valiosas en el control del peso corporal.

Resumen de la invención

50 La presente invención proporciona polipéptidos novedosos de la región C-terminal de las proteínas ART humana y de ratón. Se proporcionan también secuencias de ADN que codifican los péptidos C-terminales novedosos. Los polipéptidos C-terminales novedosos pueden utilizarse para inhibir la unión de hormonas estimulantes de melanocito a receptores de melanocortina. Se proporcionan también procedimientos de identificación de inhibidores del efecto de la proteína ART sobre la unión de hormonas estimulantes de melanocito a receptores de melanocortina.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la cuantificación de c-ART-b a partir de células COS-7 mediante el uso de un ELISA que utiliza un anticuerpo que reconoce el epítipo myc en c-ART-b. Se muestra la curva patrón generada utilizando cantidades conocidas de péptido myc. Para la preparación de c-ART-b realizada a partir de células COS-7, una dilución 10x de la muestra proporcionó una absorbancia de 0,079, correspondiente a 10 nM en la curva patrón anterior. Por lo tanto, la preparación de c-ART-b tenía una concentración 100 nM.

La Figura 2 muestra la afinidad de unión de c-ART por MC3R humano. Se muestra la inhibición de 125I-[Tyr2][Nle4,D-Phe7]-hormona estimulante de melanocito α (125I-NDP- α -MSH) a MC3R humano por c-ART-b.

La Figura 3 muestra la afinidad de unión de c-ART por MC4R humano. Se muestra la inhibición de la unión de 125I-NDP- α -MSH a MC4R humano por c-ART-b.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona polipéptidos C-terminales derivados de la proteína de transcrito relacionado con agutí (ART) y secuencias de ADN que codifican esos polipéptidos. Los polipéptidos C-terminales de la proteína ART se designan en la presente memoria como "polipéptidos ART". En ciertas realizaciones, los polipéptidos ART están presentes en una secuencia polipeptídica contigua, concretamente, una proteína de fusión que incorpora generalmente en la terminación C de la proteína de fusión una o más secuencias de aminoácidos no derivadas de la proteína ART. Dichas secuencias de proteína no ART pueden ser, por ejemplo, "marcajes" tales como un sitio de proteína quinasa A (para un marcaje radioisotópico más sencillo) o una secuencia antigénica (por ejemplo, un epítipo myc) para cuantificación por ELISA. Son conocidos otros marcajes en la técnica y se incluyen en la presente invención polipéptidos ART que incorporan dichos otros marcajes. En otras realizaciones, los polipéptidos ART están presentes en una proteína de fusión con otra proteína que da lugar a una señal fácilmente detectable, por ejemplo, fosfatasa alcalina (ART-AP) o luciferasa (ART-luc). Las proteínas de fusión tales como ART-AP o ART-luc son útiles en ensayos de unión puesto que su presencia y/o concentración pueden detectarse sin el uso de radiactividad.

En particular, la presente invención incluye los siguientes polipéptidos ART:

c-ART-a: Este polipéptido contiene, de terminación N a C: (1) un péptido secuencia señal de levadura; (2) los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana; (3) un sitio de trombina; (4) un epítipo myc; (5) un sitio de proteína quinasa A (PKA); y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de c-ART-a es:

MNIEYIELELLSEVQGLEHTHRRGSLVKRSSLQDREPRS

1

SRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG

2

TAMNPCSRTLVPRGSEQKLISEEDLNLRRASLGHHHHHH

3

4

5

6

(ID SEC N° 1)

c-ART-b: Este polipéptido contiene, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana; (3) un sitio de trombina; (4) un epítipo myc; y (5) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de c-ART-b es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLALQDREPRSSRRCVRL

1

HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG

2

RTLVPRGSGSELGTKLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

3

4

5

(ID SEC N° 2)

c-ART-c: Este polipéptido contiene, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana; (3) un sitio de trombina; (4) un sitio PKA; (5) un epítipo myc; y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de c-ART-c es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLALQDREPRSSRRCVRL

1

HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG

2

LVPRGSGSLRRASLGKLEQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

3

4

5

6

(ID SEC N° 3)

ES 2 288 770 T3

ART-AP: Este polipéptido contiene, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-132 de la proteína ART humana; (2) un sitio de trombina; (3) la proteína fosfatasa alcalina; (4) un epítipo myc; y (5) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de ART-AP es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLAPMEGIRRPDQALLP

ELPGLGLRAPLKKTNAEQAEEDLLQEAQALAEVLDLQDRE

1

PRSSRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCR

KLGTAMNPCSRTLVPRGSGSHIPVEEENPDFWNRQAAEAL

2

GAACKLQPAQTAACKNLIELGDGMGVSTYTAARILKGQKK

DKLGPETELAMDREPYVALSKTYSVDKEHVPDSGATATAYL

CGVKGNEQTIGLSAAARENQCNTRGNEVISVMNRAKKAG

KSVGVTTRVQHASPAGAYAHTVNRNWYSDADVPASA

RQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFPMTDPEY

PDDYSQGGTRLDGKNLYQEWLAKHQGARYVWNRTELM

QASLDPSYTHLMGLEEPGDMKYEIHRDSTLDPSLMEMTE

3

AALRLLSRNPRGFLEVEGGRIDHGHHSRAYRALTETIM

EDDAIERAGQLTSEEDTSLYTADHSHVFESEGGYPLRGSS

IEGLAPGKARDRKAYTVLLYGNGPGYVLKDGARPDVTES

ESGSPEYRQOSAVPLDGETHAGEDVAVFARGPQAHLVHG

YQEQTEIAHVMAFAACLEPYTACDLAPSAGTTDAAHPG

KLGPQKLISEEDLNSAVDHHHHHH

4

5

(ID SEC N° 4)

ES 2 288 770 T3

ART-luc: Este polipéptido contiene, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-132 de la proteína ART humana; (2) un sitio de trombina; (3) la proteína luciferasa; (4) un epítipo myc; y (5) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de ART-luc es

5 **MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLAPMEGIRRPDQALLP**

ELPGLGLRAPLKKTNAEQAEEDLLQEAQALAEVLDLQDRE

10 **PRSSRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCREFNACFCYCR**

KLGTAMNPCSRTLVPRGSGSMSIENNILIGPPPYPLEEG

15 **TAGEQLHRAISRYAAVPGTLAYTDVHTELEVITYKEFLDVT**

20 **CRLAEAMKNYGLGLQHTISVCSENCVQFEMPICAAALYVG**

25 **VATAPTNDIYNERELYNLSISOPTVVETSRNSLQKILGVQ**

30 **SRLPIUKKIULDGKKDYLGYQSMQSEMKEHV PANENVSA**

EKPLSEDLDRVACIMNSSGSTGLPKGVPISHRNTTYRESH

35 **CRDPVEGNQIUPDTTILCAVPFHHAEGTETNLGYLICGEH**

VYLMYRENEHLELQTLQDYKCSALLVPTVLAFLAKNPL

40 **VDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEISEIAAKREKLPGIROGYG**

45 **LTETTCAIVTTAEGEEFKLGAVGKVVPFYSLKVLDLNTGKK**

LGPNERGEICEKGPMIMKGYINNPEATRELIDEEGWIHSG

50 **DIGYFEDEDGHVYIVDRLKSLIKYKGYQVPPAELEALLQH**

55 **PEIEDAGVAGVPDEVAGDLPGAVVVLKEGKSITEKEIQDY**

VAGQVTSSKKLRGGVEFVKEVPKGETGKIDTRKIKEILIK

60 **AQKGKSKSKAKLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHHH**

65 **4 5**

(ID SEC N° 5)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que contiene los aminoácidos 1-26 y 76-132 de la proteína ART humana que tiene la siguiente secuencia polipeptídica:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLALQDREPRSSRRCVRL
HESCLGOOVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG TAMNPCSRT
 (ID SEC N° 6)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que contiene los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana que tiene la siguiente secuencia polipeptídica:

LQDREPRSSRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKL
GTAMNPCSRT
 (ID SEC N° 7)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que contiene los aminoácidos 1-26 y 75-131 de la proteína ART de ratón que tiene la siguiente secuencia polipeptídica:

MLTAMLLSCVLLLALPPTLGVMGVAPQNRESRSPRRCVRL
HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG TAMNLC SRT
 (ID SEC N° 8)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que contiene los aminoácidos 75-131 de la proteína ART de ratón que tiene la siguiente secuencia polipeptídica:

PQNRESRSPRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG T
AMNLC SRT
 (ID SEC N° 9)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) un péptido secuencia señal de levadura; (2) los aminoácidos 75-131 de la proteína ART de ratón; (3) un sitio de trombina; (4) un epítipo myc; (5) un sitio PKA; y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido ART es:

MNIFYIELELLSEVQGLEHTHREGSLYKRSSPQNRESRSPRRCVRL
1
HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLG TAMNLC SRT
2
LVPRGSEQKLISEEDLNLRASLGHHHHHH
3 4 5 6
 (ID SEC N° 10)

ES 2 288 770 T3

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART de ratón; (2) los aminoácidos 75-131 de la proteína ART de ratón; (3) un sitio de trombina; (4) un epítipo myc; y (5) un marcaje de hexahistidina. La secuencia aminoácidos de este polipéptido ART es:

MLTAMLLSCVLLLALPPTLGVQMGVAPQNRESRSPRRCVRL

1

HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLGTAMNLCST

2

LVPRGSEQKLISEEDLNLRASLSHHHHHH

3

4

5

6

(ID SEC N° 11)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART de ratón; (2) los aminoácidos 75-131 de la proteína ART de ratón; (3) un sitio de trombina; (4) un sitio PKA; (5) un epítipo myc; y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido ART es:

MLTAMLLSCVLLLALPPTLGVQMGVAPQNRESRSPRRCVRL

1

HESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLGTAMNLCST

2

LVPRGSGSLRRASLGKLEOKLISEEDLNHHHHHH

3

4

5

6

(ID SEC N° 12)

ES 2 288 770 T3

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C:
(1) los aminoácidos 1-131 de la proteína ART de ratón y (2) la proteína fosfatasa alcalina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAMLLSCVLLLLALPPTLGVQMGVAPLKGIRRPDQAL

EP EEPGLSLNGLKKTNADRAEEVLLQKAEALAEVLDP

1

QNRESRSPERCVRLLHESCLGQQVPCCDPCATCYCREFN

AFCYCBKLG TAMNLC SRTIPVEEENPDFWNRQA AEAL

GAAKKLQPAQTA AKNLIIFLGDGMGVSTVTAARILKGQKK

DKLGPETFLAMDRFPYVALSKTYSVDKHVPDSGATATAYL

CGVKGNFQTIGLSAAARFNQCNTTRGNEVISVMNRAKKAG

KSVGVT TTRVQHASPAGAYAHTVNRNWYSDADVPASA

RQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFFPMGTPDPEY

PDDYSQGGTRLDGKNLVQEWLAKHQGARYVWNRTELM

QASLDPSVTHLMGLFEPGDMKYEIHRDSTLDPSL MEMTE

2

AALRLLSRNPRGFFLFVEGGRIDHGHESRAYRALTETIM

FDDAIERAGQLTSEEDT LSLVTADHSHVFSFGGYPLRGSS

IFGLAPGKARDRKAYTVLLYGNGPGYVLKDGARPDVTE

ESGSPEYRQQSAVPLDGETHAGEDVAVFARGPQAHLVHG

VQEQT FIAHVMAFAACLEPYTACDLAPSAGTTDAAHPG

(ID SEC N° 13)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-131 de la proteína ART de ratón y (2) la proteína luciferasa. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAMLLSCVLLLLALPPTLGVQMGVAPLKGIRRPDQALEP

EFPGLSLNGLKKTNADRAEEVLLQKAEALAEVLDPQNRES

1

RSPRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCREFNAFCYCRK

LGTAMNLCSTMSIENNILIGPPPYPLEEGTAGEQLHR

AISRYAAVPGTLAYTDVHTELEVITYKEFLDVTCLAEA

MKNYGLGLQHTISVCSENCVQFFMPICAAALYVGVATAP

TNDIYNERELYNLSISQPTVVFTSRNSLQKILGVQSR

LPIIKKIHLDGKKDYLGYQSMQSFMKEHVPANFNVSA

FKPLSFDLDRVACIMNSSGSTGLPKGVPISHRNTIYRFSH

CRDPVFGNQIIPD TTILCAVPFHHAFGTFTNLGYLICGFH

VVLMYRFNEHLFLQTLQDYKCQSALLVPTVLAFLAKNPL

2

VDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEISEIAAKRFKLPGIRQGYG

LTETTCAIVTTAEGEFKLGAVGKVVPFYSCLKVLDLNTGKK

LGPNERGEICFKGPMIMKGYINNPEATRELIDEEGWIHSG

DIGYFDEDGHVYIVDRLKSLIKYKGYQVPPAELEALLQH

PFIEDAGVAGVPDEVAGDLPGAVVVLKEGKSITEKEIQDY

VAGQVTSSKKLRGGVEFVKEVPKGFTGKIDTRKIKEILIK

AQKGKSKSKAKL

(ID SEC N° 14)

ES 2 288 770 T3

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana; (3) un sitio de trombina; (4) la proteína fosfatasa alcalina; (5) un epítipo myc; y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLALQDREPRSSRRCV

1

RLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLGTA

2

MNPCSRTLVPRGSGSIIPVEEENPDFWNRQAAEAL

3

GAAKKLQPAQTAAKNLIIFLGDGMGVSTVTAARILKGQKK

DKLGPETFLAMDRFPYVALSKTYSVDKHVPDSGATATAYL

CGVKGNFQTIGLSAAARFNQCNTTRGNEVISVMNRAKKAG

KSVGVTTTTRVQHASPAGAYAHTVNRNWYSDADVPASA

RQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFFPMGTPDPEY

PDDYSQGGTRLDGKNLVQEWLAKHQGARYVWNRTELM

QASLDPSVTHLMGLFEPGDMKYEIHRDSTLDPSLMEMTE

4

AALRLLSRNPRGFFLFVEGGRIDHGHHESTRAYRALTETIM

FDDAIERAGQLTSEEDTSLSLVTADHSHVFSFGGYPLRGSS

IFGLAPGKARDRKAYTVLLYGNGPGYVLKDGARPDVTES

ESGSPEYRQQSAVPLDGETHAGEDVAVFARGPQAHLVHG

VQEQTFAHVMAFAACLEPYTACDLAPSAGTTDAAHPG

KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHHH

5

6

(ID SEC N° 15)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia: de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) los aminoácidos 76-132 de la proteína ART humana; (3) un sitio de trombina; (4) la proteína luciferasa; (5) un epítipo myc; y (6) un marcaje de hexahistidina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLALQDREPRSSRRC

1

VRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCRFFNAFCYCRKLGTA

2

MNPCSRTLVPRGSGSMSIENNILIGPPPYYPLEEGTAGEQLHR

3

AISRYAAVPGTLAYTDVHTELEVITYKEFLDVTCRLAEA

MKNYGLGLQHTISVCSENCVQFFMPICAALYVGVATAP

TNDIYNERELYNLSISQPTVVFTSRNSLQKILGVQSR

LPIIKKIILDGKKDYLGYQSMQSFMKEHVPANFNVSA

FKPLSFDLDRVACIMNSSGSTGLPKGVPISHRNTIYRFSH

CRDPVFGNQIIPDTTILCAVPFHHAFGTFTNLGYLICGFH

VVLMYRFNEHLFLQTLQDYKCQSALLVPTVLAFLAKNPL

4

VDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEISEIAAKRFKLPGIRQGYG

LTETTCAIVITAEGEFKLGAVGKVVPFYSLKVLDLNTGKK

LGPNERGEICFKGPMIMKGYINNPEATRELIDEEGWIHSG

DIGYFDEDGHVYIVDRLKSLIKYKGYQVPPAELEALLLQH

PFIEDAGVAGVPDEVAGDLPGAVVVLKEGKSITEKEIQDY

VAGQVTSSKKLRGGVEFVKEVPKGFTGKIDTRKIKEILIK

AQKGKSKSKAKLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHHH

5

6

(ID SEC N° 16)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-132 de la proteína ART humana; y (2) la proteína fosfatasa alcalina. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLAPMEGIRRPDQALLP

ELPGLGLRAPLKKTNAEQAEEDLLQEAQALAEVLDLQDRE

1

PRSSRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCREENAFCYCR

KLGTAMNPCSRTIIPVEEENPDFWNRQAAEALGAAKKLQPA

QTAACKNLIIFLGDGMGVSTVTAARILKGQKKDKLGPETF

LAMDRFPYVALSKTYSVDKHVPDSGATATAYLCGVKGN

FQTIGLSAAARFNQCNTTRGNEVISVMNRAKKAGKSVG

VVTTTRVQHASPAGAYAHTVNERNWYSADVPASARQ

EGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFFPMGTPDPEY

PDDYSQGGTRLDGKNLVQEWLAKHQGARYVWNRTELM

QASLDPSVTHLMGLFEPGDMKYEIHRDSTLDPSLMEMTE

2

AALRLLSRNPRGFFLFVEGGRIDHGHESRAYRALTETIM

FDDAIERAGQLTSEEDTSLSLVTADHSHVFSFGGYPLRGSS

IFGLAPGKARDRKAYTVLLYGNGPGYVLKDGARPDVTES

ESGSPEYRQQSAVPLDGETHAGEDVAVFARGPQAHLVHG

VQEQTFIAHVMAFAACLEPYTACDLAPSAGTTDAAHPG

(ID SEC N° 17)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-132 de la proteína ART humana; y (2) la proteína luciferasa. La secuencia de aminoácidos de este polipéptido es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLAPMEGIRRPDQALLP

ELPGLGLRAPLKKTNAEQAEEDLLQEAQALAEVLDLQDRE

1

PRSSRRCVRLHESCLGQQVPCCDPCATCYCREENAFCYCR

KLGTAMNPCSRTMSIENNILIGPPPYYPLEEGTAGEQLH

RAISRYAAVPGTLAYTDVHTELEVITYKEFLDVTCLAE

AMKNYGLGLQHTISVCSENCVQFFMPICAALYVGVAT

APTNDIYNERELYNSLSISQPTVVFTSRNSLQKILGVQ

SRLPIIKKKIILDGKKDYLGYQSMQSFMKEHVPANFNVSA

FKPLSFDLDRVACIMNSSGSTGLPKGVPISHRNTIYRFSH

CRDPVFGNQIIPDITILCAVPFHHAFTFTNLGYLICGFH

VVLMYRFNEHLFLQTLQDYKCQSALLVPTVLAFLAKNPL

2

VDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEISEIAAKRFKLPGIRQGYG

LTETTCAIVITAEGEFKLGAVGKVVPFYSCLKVLDLNTGKK

LGPNERGEICFKGPMIMKGYINNPEATRELIDEEGWIHSG

DIGYFDEDGHVYIVDRLKSLIKYKGYQVPPAELEALLQH

PFIEDAGVAGVPDEVAGDLPGAVVVLKEGKSITEKEIQDY

VAGQVTSSKKLRGGVEFVKEVPGKFTGKIDTRKIKEILIK

AQKGKSKSKAKL

(ID SEC N° 18)

ES 2 288 770 T3

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C:
(1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) la proteína fosfatasa alcalina; (3) los aminoácidos 27-132 de la proteína ART humana. La secuencia de aminoácidos es:

MLTAALLSCALLLALPATRGAQMGLAIPVEEENPDFWNRQAAEAL

1

GAAKKLQPAQTAAKNLIIFLGDMGVSTVTAARILKGQKK

DKLGPETFLAMDRFPYVALSKTYSVDKHVPDSGATATAYL

CGVKGNFQTIGLSAAARFNQCNTTRGNEVISVMNRAKKAG

KSVGVTITTRVQHASPAGAYAHTVNRNWYSADVPASA

RQEGCQDIATQLISNMDIDVILGGGRKYMFFPMGTPDPEY

PDDYSQGGTRLDGKNLVQEWLAKHQGARYVWNRTELM

QASLDPSVTHLMGLFEPGDMKYEIHRDSTLDPSLMEMTE

2

AALRLLSRNPRGFFLFVEGGRIDEGHHESRAYRALTTETIM

FDDAIERAGQLTSEEDTLISLVTADHSHVFSFGGYPLRGSS

IFGLAPGKARDRKAYTVLLYGNGPGYVLKDGARPDVTES

ESGSPEYRQQSAVPLDGETHAGEDVAVFARGPQAHLVHG

VQEQTFIAHVMAFAACLEPYTACDLAPSAGTTDAAHPG

PMEGIRRPDQALLPELPGLGLRAPLKKTNAEQAEEDLLQE

3

AQALAEVLDLQDREPRSSRRRCVRLHESCLGQQVPCCDPC

ATCYCREENAFCYCRKLGTMNPCSRT

(ID SEC N° 19)

La presente invención incluye también un polipéptido ART que tiene la siguiente secuencia, de terminación N a C: (1) los aminoácidos 1-26 de la proteína ART humana; (2) la proteína luciferasa; (3) los aminoácidos 27-132 de la proteína ART humana. La secuencia de aminoácidos es:

MLTAALLSCALLALPATRGAOMGLAMSIENNILIGPPPYPLEEG

1

TAGEQLHRAISRYAAVPGTLAYTDVHTELEVITYKEFLDVT

CRLAEAMKNYGLGLQHTISVCSENCVQFFMPICAALYVG

VATAPTNDIYNERELYNLSISQPTVVFTSRNSLQKILGVQ

SRLPIIKKIILDGKKDYLGYQSMQSFMKEHVPANFNVSA

FKPLSFDLDRVACIMNSSGSTGLPKGVPISHRNTIYRFSH

CRDPVFGNQIIPDTTILCAVPFHHAFGTFTNLGYLICGFH

VVLMYRFNEHLFLQTLQDYKCQSALLVPTVLAFLAKNPL

2

VDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEISEIAAKRFKLPGIRQGYG

LTETTCAIVITAEGEFKLGAVGKVVPFYSCLKVLDLNTGKK

LGPNERGEICFKGPMIMKGYINNPEATRELIDEEGWIHSG

DIGYFDEDGHVYIVDRLKSLIKYKGYQVPPAELEALLQH

PFIEDAGVAGVPDEVAGDLPGA VVVLKEGKSITEKEIQDY

VAGQVTSSKKLRGGVEFVKEVPKGFTGKIDTRKIKEILIK

AQKGKSKSKAKLPMEGIRRPDQALLPELPGLGLRAPLKK

TNAEQAEEDLLQEAQALAEVLDLQDREPRESSRRCVRLHE

3

SCLGQQVPCCDPCATCYCREFNAFCYCRKLG TAMNPCSET

(ID SEC N° 20)

Los polipéptidos ART de la presente invención pueden estar en una forma que esté sustancialmente libre de otros polipéptidos. “Sustancialmente libre de otros polipéptidos” significa al menos 90%, preferiblemente 95%, más preferiblemente 99% y aún más preferiblemente 99,9% libre de otras proteínas. Por tanto, una preparación de polipéptido ART que esté sustancialmente libre de otros polipéptidos contendrá, como porcentaje de sus polipéptidos totales, no más de 10%, preferiblemente no más de 5%, más preferiblemente no más de 1% y aún más preferiblemente no más de 0,1% de polipéptidos no ART. Puede determinarse si una preparación de polipéptido ART está sustancialmente libre de otros polipéptidos mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (PAGE-SDS) combinada con procedimientos de tinción apropiados, por ejemplo, tinción con plata.

Es posible modificar muchos de los aminoácidos de los polipéptidos ART de la presente invención y seguir reteniendo sustancialmente la misma actividad biológica poseída por el polipéptido ART no modificado. Un polipéptido ART modificado tiene “sustancialmente la misma actividad biológica” que un polipéptido ART no modificado si el polipéptido modificado tiene un valor de CI_{50} para la inhibición de la unión de NDP- α -MSH marcada con ^{125}I a MCR3R o MC4R que no sea más de 5 veces mayor que el valor de CI_{50} del polipéptido ART no modificado para la inhibición de la unión de NDP- α -MSH marcada con ^{125}I a MC3R o MC4R.

Por tanto, la presente invención incluye polipéptidos ART modificados que tienen delecciones, adiciones o sustituciones de aminoácidos pero que siguen reteniendo sustancialmente la misma actividad biológica que el polipéptido ART no modificado del que derivan. Está generalmente aceptado que las sustituciones de aminoácidos individuales en posiciones no críticas habitualmente no alteran la actividad biológica de una proteína o polipéptido (véase, por ejemplo, “Molecular Biology of the Gene”, Watson y col., 1987, 4ª edición, The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc., página 226; y Cunningham & Wells, 1989, Science 244: 1081-1085). En consecuencia, la presente invención incluye polipéptidos modificados en los que se ha hecho una sustitución de aminoácido en las ID SEC N° 1-20, en la que los polipéptidos modificados siguen reteniendo sustancialmente la misma actividad biológica que los polipéptidos ART no modificados. La presente invención incluye también polipéptidos modificados en los que se han hecho dos sustituciones de aminoácidos en las ID SEC N° 1-20, en las que los polipéptidos siguen reteniendo sustancialmente la misma actividad biológica que los polipéptidos ART no modificados. Más generalmente, la presente invención incluye polipéptidos modificados en los que se han hecho sustituciones de aminoácidos en regiones de los polipéptidos que no son críticas, concretamente, en regiones en que las modificaciones dan como resultado un polipéptido con esencialmente la misma actividad biológica que el polipéptido no modificado.

En particular, la presente invención incluye realizaciones en las que las sustituciones anteriormente descritas son sustituciones conservativas. Una “sustitución de aminoácido conservativa” designa el reemplazo de un residuo de aminoácido por otro residuo de aminoácido químicamente similar. Los ejemplos de dichas sustituciones conservativas son: sustitución de un residuo hidrófobo (isoleucina, leucina, valina o metionina) por otro; la sustitución de un residuo polar por otro residuo polar de la misma carga (por ejemplo, arginina por lisina; ácido glutámico por ácido aspártico).

La presente invención incluye también secuencias de ADN que codifican polipéptidos que tienen las secuencias de aminoácidos de ID SEC N° 1-20, con la condición de que en el caso de que las secuencias de ADN codifiquen las ID SEC N° 6-9, las secuencias de ADN no codifiquen ninguna extensión contigua de aminoácidos de la proteína ART distinta de las ID SEC N° 6-9.

Las secuencias de ADN de la presente invención pueden estar en una forma que esté sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos. “Sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos” significa al menos 90%, preferiblemente 95%, más preferiblemente 99%, y aún más preferiblemente 99,9% libre de otros ácidos nucleicos. Por tanto, una preparación de secuencias de ADN que codifican un polipéptido ART que está sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos contendrá, como porcentaje de sus ácidos nucleicos totales, no más de 10%, preferiblemente no más de 5%, más preferiblemente no más de 1% y aún más preferiblemente no más de 0,1% de ácidos nucleicos distintos de las secuencias de ADN que codifican los polipéptidos ART. Puede determinarse si una preparación dada de secuencias de ADN que codifican un polipéptido ART está sustancialmente libre de otros ácidos nucleicos mediante técnicas convencionales tales como, por ejemplo, electroforesis en gel de agarosa combinada con procedimientos de tinción apropiados, por ejemplo, tinción con bromuro de etidio.

Las secuencias de ADN de la presente invención que codifican polipéptidos ART pueden ligarse con otras secuencias de ADN, por ejemplo, secuencias de ADN a las que las secuencias de ADN que codifican la proteína ART no están naturalmente ligadas, formando “moléculas de ADN recombinante” que codifican polipéptidos ART. Dichas otras secuencias pueden incluir secuencias de ADN que controlan la transcripción o traducción tales como, por ejemplo, secuencias de iniciación de la traducción, promotores de ARN polimerasa II, secuencias de terminación de la transcripción o traducción, secuencias potenciadoras, secuencias que controlan la replicación en microorganismos o que confieren resistencia a antibióticos. Las secuencias de ADN de la presente invención pueden insertarse en vectores tales como plásmidos, cósmidos, vectores víricos o cromosomas artificiales de levadura.

Se incluyen en la presente invención secuencias de ADN que hibridan con las secuencias de ADN que codifican polipéptidos ART en condiciones rigurosas. A modo de ejemplo y no de limitación, un procedimiento que utiliza condiciones de alto rigor es como sigue: se lleva a cabo la prehibridación de filtros que contienen ADN durante 2 h a una noche a 65°C en tampón compuesto por 6x SSC, 5x disolución de Denhardt y ADN de esperma de salmón desnaturalizado 100 μ g/ml. Se hibridan los filtros durante 12 a 48 horas a 65°C en mezcla de prehibridación que

contiene ADN de esperma de salmón desnaturalizado 100 µg/ml y 5-20 x 10⁶ cpm de sonda marcada con ³²P. Se realiza el lavado de filtros a 37°C durante 1 h en una disolución que contiene 2 x SSC, 0,1% de SDS. Esto es seguido por un lavado de 0,1x SSC, 0,1% de SDS a 50°C durante 45 min, antes de autorradiografía. Otros procedimientos que utilizan condiciones de alto rigor incluirían una hibridación llevada a cabo en 5x SSC, 5x disolución de Denhardt, 50% de formamida a 42°C durante 12 a 48 horas o una etapa de lavado llevada a cabo en 0,2x SSPE, 0,2% de SDS a 65°C durante 30 a 60 minutos.

Los reactivos mencionados en los procedimientos anteriores para llevar a cabo hibridación de alto rigor son bien conocidos en la técnica. Los detalles de la composición de estos reactivos pueden encontrarse, por ejemplo, en Sambrook, Fritsch y Maniatis, 1989, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Además de las anteriores, son bien conocidas en la técnica otras condiciones de alto rigor que pueden utilizarse.

Otro aspecto de la presente invención incluye células huésped que se han modificado por ingeniería genética para contener y/o expresar secuencias de ADN que codifican polipéptidos ART. Dichas células huésped recombinantes pueden cultivarse en condiciones adecuadas para producir polipéptidos ART. Puede utilizarse un vector de expresión que contiene ADN que codifica polipéptidos ART para la expresión de polipéptidos ART en una célula huésped recombinante. Las células huésped recombinantes pueden ser procarióticas o eucarióticas incluyendo, pero sin limitación, bacterias tales como *E. coli*, células fúngicas tales como levadura, células de mamífero incluyendo, pero sin limitación, líneas celulares de origen humano, bovino, porcino, de mono y roedor, y células de insecto incluyendo, pero sin limitación, líneas celulares derivadas de *Drosophila* y gusano de seda. Las líneas celulares derivadas de especies de mamíferos que son adecuadas para la expresión recombinante de polipéptidos ART y que están comercialmente disponibles incluyen, pero sin limitación, células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C127I (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171).

Pueden utilizarse una variedad de vectores de expresión de mamífero para expresar polipéptidos ART en células de mamífero. Los vectores de expresión de mamífero comercialmente disponibles que son adecuados incluyen, pero sin limitación, pMC1neo (Stratagene), pSG5 (Stratagene), pcDNA1 y pcDNA1amp, pcDNA3, pcDNA3.1, pCR3.1 (Invitrogen), EBO-pSV2-neo (ATCC 37593), pBPV-1(8-2) (ATCC 37110), pdBPV-MMTneo(342-12) (ATCC 37224), pRSVgpt (ATCC 37199), pRS-Vneo (ATCC 37198) y pSV2-dhfr (ATCC 37416). Después de la expresión en células recombinantes, los polipéptidos ART pueden purificarse mediante técnicas convencionales a un nivel que esté sustancialmente libre de otras proteínas.

La presente invención incluye un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina. Dichas sustancias son probablemente útiles en el control del peso corporal. El procedimiento aprovecha el hecho de que los polipéptidos ART inhiben la unión de hormonas estimulantes de melanocito a receptores de melanocortina uniéndose ellos mismos al receptor. Por tanto, una sustancia que antagonice el efecto inhibidor de los polipéptidos ART sobre la unión de hormonas estimulantes de melanocito a receptores de melanocortina es probable que actúe inhibiendo la unión del polipéptido ART mismo al receptor de melanocortina. El procedimiento comprende:

- (a) proporcionar células que expresan el receptor de melanocortina;
- (b) exponer las células a una concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en ausencia del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito a las células para obtener un primer valor de unión de hormona estimulante de melanocito;
- (c) exponer las células a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en presencia de una concentración elegida del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito para obtener un segundo valor de unión de hormona estimulante de melanocito, en el que el segundo valor para unión de hormona estimulante de melanocito indica que ha ocurrido menos unión de hormona estimulante de melanocito en comparación con el primer valor para la unión de hormona estimulante de melanocito;
- (d) exponer las células a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en presencia de la concentración elegida de polipéptido ART y en presencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito para obtener un tercer valor de unión de hormona estimulante de melanocito;

en el que, si el tercer valor de unión de hormona estimulante de melanocito es mayor que el segundo valor, entonces la sustancia es un inhibidor de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina.

En una realización particular, las células que expresan el receptor de melanocortina son células que expresan naturalmente el receptor de melanocortina. En otra realización, las células que expresan el receptor de melanocortina no expresan naturalmente el receptor de melanocortina, sino que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina. Se pretende que la transfección incluya cualquier procedimiento

conocido en la técnica para la introducción del vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina en las células. Por ejemplo, la transfección incluye transfección mediada por fosfato de calcio o cloruro de calcio, lipofección, infección con un constructo retroviral que contiene el receptor de melanocortina y electroporación.

5 En una realización particular, el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una realización particular del procedimiento anteriormente descrito, el receptor de melanocortina no es un receptor de melanocortina de *Xenopus*.

10 Las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina pueden ser células procarióticas o eucarióticas. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células de levadura, células de mamífero, células bacterianas y células de insecto. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células humanas, células de ratón, células de rata, células bovinas, células
15 porcinas, células de hámster y células de mono. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C127I (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL
20 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171). En una realización particular, las células no son células de melanóforo de *Xenopus*.

En una realización particular, la hormona estimulante de melanocito se selecciona del grupo constituido por: hormona estimulante de melanocito α , hormona estimulante de melanocito β y hormona estimulante de melanocito γ .

25 En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por ID SEC N° 1-19 y 20.

30 En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y las condiciones en las que se practica el procedimiento son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína: por ejemplo, pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones utilizados habitualmente tales como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

35 En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, la concentración elegida de la hormona estimulante de melanocito es de 0,05 nM a 2,0 nM, preferiblemente de 0,1 nM a 1,0 nM, y más preferiblemente de 0,2 nM a 0,5 nM.

40 En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, la concentración elegida del polipéptido ART es de 10^{-12} M a 10^{-7} M.

45 En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y la hormona estimulante de melanocito está marcada, por ejemplo, enzimáticamente, radiactivamente o similar, y la cantidad de unión de la hormona estimulante de melanocito al receptor de melanocortina se mide determinando la cantidad de marcador unido a las células que contienen el receptor de melanocortina.

50 Las etapas (b), (c) y (d) del procedimiento anteriormente descrito pueden modificarse en que, en lugar de exponer células intactas a la hormona estimulante de melanocito, el polipéptido ART o la sustancia, pueden prepararse membranas a partir de las células y las membranas pueden exponerse a la hormona estimulante de melanocito, el polipéptido ART o la sustancia. Dicha modificación que utiliza membranas en lugar de células intactas en procedimientos similares a los descritos anteriormente, aunque dirigida a las interacciones de unión de otros ligandos y receptores, es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Hess y col., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 184: 260-268.

55 Como modificación adicional del procedimiento anteriormente descrito, puede prepararse ARN que codifica el receptor de melanocortina como, por ejemplo, mediante transcripción *in vitro* utilizando un plásmido que contiene secuencias nucleotídicas que codifican el receptor de melanocortina bajo el control del promotor del bacteriófago T7, y el ARN puede microinyectarse en oocitos de *Xenopus* para provocar la expresión del receptor de melanocortina en los oocitos. Estos oocitos toman después el lugar de las células en el procedimiento anteriormente descrito.

60 Una vez se ha identificado una sustancia como inhibidor de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina, esa sustancia puede ensayarse para determinar si es también un agonista del receptor de melanocortina. Dicho ensayo implicaría exponer células que expresan el receptor de melanocortina a la sustancia en ausencia de hormona estimulante de melanocito y proteína ART o polipéptidos ART, y determinar si el receptor de melanocortina se activa así por la sustancia. De este modo, puede identificarse un inhibidor del efecto de la proteína ART sobre MC3R o MC4R que tiene poca o ninguna actividad agonista de MC3R o MC4R pero que aplaca la inhibición de la actividad
65 del receptor MC3R o MC4R producida por la proteína ART. De manera similar, puede determinarse si la sustancia es un antagonista del receptor de melanocortina.

La presente invención incluye también un procedimiento para determinar si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

- (a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina;
- (b) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART se uniría al receptor de melanocortina;
- (c) medir la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia y en ausencia de la sustancia;

en el que una reducción en la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia, comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina.

En una realización particular, las células que expresan el receptor de melanocortina son células que expresan naturalmente el receptor de melanocortina. En otra realización, las células que expresan el receptor de melanocortina no expresan naturalmente el receptor de melanocortina, sino que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina. Se pretende que la transfección incluya cualquier procedimiento conocido en la técnica para la introducción del vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina en las células. Por ejemplo, la transfección incluye transfección mediada por fosfato de calcio o cloruro de calcio, lipofección, infección con un constructo retroviral que contiene el receptor de melanocortina y electroporación.

En una realización particular, el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una realización particular del procedimiento anteriormente descrito, el receptor de melanocortina no es un receptor de melanocortina de *Xenopus*.

Las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina pueden ser células procarióticas o eucarióticas. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células de levadura, células de mamífero, células bacterianas y células de insecto. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células humanas, células de ratón, células de rata, células bovinas, células porcinas, células de hámster y células de mono. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C127I (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171). En una realización particular, las células no son células de melanóforo de *Xenopus*.

En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por: ID SEC N° 1-19 y 20. En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el polipéptido ART se utiliza en una concentración de 10^{-12} M a 10^{-7} M.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, se practica el procedimiento *in vitro* y las condiciones son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína, por ejemplo: pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones usados habitualmente tales como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y el polipéptido ART está marcado, por ejemplo, enzimáticamente, radiactivamente o similar, y la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina se mide determinando la cantidad de marcador unido al receptor de melanocortina. El polipéptido ART se marcará radiactivamente con ^{32}P , ^{33}P o ^{125}I (por ejemplo, para c-ART-a o c-ART-c) o se marcará no radiactivamente (por ejemplo, ART-AP, ART-luc, c-ART-AP o c-ART-luc). En el caso de estos últimos polipéptidos ART, los polipéptidos ART pueden detectarse detectando la actividad enzimática de los restos fosfatasa alcalina o luciferasa de los polipéptidos.

La etapa (b) del procedimiento anteriormente descrito puede modificarse en que, en lugar de exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia, pueden prepararse membranas a partir de las células y las membranas pueden exponerse a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia. Dicha modificación que utiliza membranas en lugar de células en procedimientos similares a los descritos anteriormente, aunque dirigida a las interacciones de unión de otros ligandos y receptores, es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Hess y col., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 184: 260-268.

Como modificación adicional del procedimiento anteriormente descrito, puede prepararse ARN que codifica un receptor de melanocortina como, por ejemplo, mediante transcripción *in vitro* utilizando un plásmido que contiene secuencias nucleotídicas que codifican el receptor de melanocortina bajo el control del promotor del bacteriófago T7,

y el ARN puede microinyectarse en oocitos de *Xenopus* para provocar la expresión del receptor de melanocortina en los oocitos. Estos oocitos toman después el lugar de las células en el procedimiento anteriormente descrito.

Una vez se ha identificado una sustancia como inhibidor de la unión del polipéptido ART a un receptor de melanocortina, esa sustancia puede ensayarse para determinar si es también un agonista del receptor de melanocortina. Dicho ensayo implicaría exponer células que expresan el receptor de melanocortina a la sustancia en ausencia de proteína ART o polipéptidos ART, y determinar si el receptor de melanocortina se activa así por la sustancia. De este modo, puede identificarse un inhibidor de la unión de la proteína ART a MC3R o MC4R que tiene poca o ninguna actividad agonista de MC3R o MC4R pero que aplaca la inhibición de la actividad del receptor MC3R o MC4R producida por la proteína ART.

La presente invención incluye también un procedimiento para determinar si una sustancia es un potenciador alostérico de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

- (a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina,
- (b) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART se uniría al receptor de melanocortina;
- (c) medir la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia y en ausencia de la sustancia;

en el que un aumento en la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia, comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un potenciador alostérico de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina.

En una realización particular, las células que expresan el receptor de melanocortina son células que expresan naturalmente el receptor de melanocortina. En otra realización, las células que expresan el receptor de melanocortina no expresan naturalmente el receptor de melanocortina, sino que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina. Se pretende que la transfección incluya cualquier procedimiento conocido en la técnica para la introducción del vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina en las células. Por ejemplo, la transfección incluye transfección mediada por fosfato de calcio o cloruro de calcio, lipofección, infección con un constructo retroviral que contiene el receptor de melanocortina y electroporación.

En una realización particular, el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una realización particular del procedimiento anteriormente descrito, el receptor de melanocortina no es un receptor de melanocortina de *Xenopus*.

Las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina pueden ser células procarióticas o eucarióticas. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células de levadura, células de mamífero, células bacterianas y células de insecto. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células humanas, células de ratón, células de rata, células bovinas, células porcinas, células de hámster y células de mono. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C1271 (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171). En una realización particular, las células no son células de melanóforo de *Xenopus*.

En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por: las ID SEC N° 1-19 y 20. En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el polipéptido ART se utiliza en una concentración de 10^{-12} M a 10^{-7} M.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y las condiciones son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína: por ejemplo, pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones utilizados habitualmente como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y el polipéptido ART está marcado, por ejemplo, enzimáticamente, radiactivamente o similar, y la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina se mide determinando la cantidad de marcador unido al receptor de melanocortina.

La etapa (b) del procedimiento anteriormente descrito puede modificarse en que, en lugar de exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia, pueden prepararse membranas a partir de las células y

las membranas pueden exponerse a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia. Dicha modificación que utiliza membranas en lugar de células en procedimientos similares a los descritos anteriormente, aunque dirigida a las interacciones de unión de otros ligandos y receptores, es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Hess y col., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 184: 260-268.

Como modificación adicional del procedimiento anteriormente descrito, puede prepararse ARN que codifica un receptor de melanocortina como, por ejemplo, mediante transcripción *in vitro* utilizando un plásmido que contiene secuencias nucleotídicas que codifican el receptor de melanocortina bajo el control del promotor del bacteriófago T7, y el ARN puede microinyectarse en oocitos de *Xenopus* para provocar la expresión del receptor de melanocortina en los oocitos. Estos oocitos toman después el lugar de las células en el procedimiento anteriormente descrito.

Los receptores de melanocortina son receptores acoplados a proteína G que estimulan G_a , conduciendo a la producción de AMPc (Cone y col., 1996, *Recent Prog. Hormone Res.*, 51: 287-318). Por tanto, los polipéptidos ART de la presente invención pueden utilizarse en un procedimiento para determinar si una sustancia es un inhibidor funcional del efecto antagonista de un polipéptido ART sobre un receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

- (a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina;
- (b) exponer las células a una hormona estimulante de melanocito, activando así el receptor de melanocortina y conduciendo a la producción de AMPc mediada por el receptor de melanocortina;
- (c) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART inhibiría la producción de AMPc mediada por el receptor de melanocortina;
- (d) medir la cantidad de AMPc producida en presencia y en ausencia de la sustancia;

en el que un aumento en la cantidad del AMPc producido en presencia, comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor funcional del efecto antagonista del polipéptido ART sobre el receptor de melanocortina.

En una realización particular, las células que expresan el receptor de melanocortina son células que expresan naturalmente el receptor de melanocortina. En otra realización, las células que expresan el receptor de melanocortina no expresan naturalmente el receptor de melanocortina, sino que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina. Se pretende que la transfección incluya cualquier procedimiento conocido en la técnica para la introducción del vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina en las células. Por ejemplo, la transfección incluye transfección mediada por fosfato de calcio o cloruro de calcio, lipofección, infección con un constructo retroviral que contiene el receptor de melanocortina y electroporación.

En una realización particular, el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una realización particular del procedimiento anteriormente descrito, el receptor de melanocortina no es un receptor de melanocortina de *Xenopus*.

Las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina pueden ser células procarióticas o eucarióticas. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células de levadura, células de mamífero, células bacterianas y células de insecto. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células humanas, células de ratón, células de rata, células bovinas, células porcinas, células de hámster y células de mono. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C1271 (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171). En una realización particular, las células no son células de melanóforo de *Xenopus*.

En una realización particular, la hormona estimulante de melanocito se selecciona del grupo constituido por: hormona estimulante de melanocito α , hormona estimulante de melanocito β y hormona estimulante de melanocito γ .

En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por ID SEC N° 1-19 y 20.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y las condiciones son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína: por ejemplo, pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones utilizados habitualmente como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

Una vez se ha identificado una sustancia como inhibidor funcional del efecto antagonista de un polipéptido ART sobre un receptor de melanocortina, esa sustancia puede ensayarse para determinar si es también un agonista del receptor de melanocortina. Dicho ensayo implicaría exponer células que expresan el receptor de melanocortina a la sustancia en ausencia de proteína ART o polipéptidos ART, y determinar si el receptor de melanocortina se activa así por la sustancia. De este modo, puede desarrollarse un inhibidor de la unión de la proteína ART a MC3R o MC4R que tiene poca o ninguna actividad agonista de MC3R o MC4R pero que aplaca la inhibición de la actividad del receptor MC3R o MC4R producida por la proteína ART. De manera similar, puede determinarse si la sustancia es un antagonista del receptor de melanocortina.

Los polipéptidos ART de la presente invención pueden utilizarse también en un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor del efecto de un polipéptido ART que hace uso de un ensayo que utiliza una línea celular de melanóforo de *Xenopus* (véase, por ejemplo, Quillan y col., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2894; Potenza & Lerner, 1992, *Pigment Cell Res.* 5: 372; Ollman y col., 1997, *Science* 278: 135-138). Dicho procedimiento comprende:

- (a) proporcionar una línea celular de melanóforo de *Xenopus*;
- (b) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a una concentración elegida de una hormona estimulante de melanocito en ausencia del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un primer valor de dispersión de pigmento;
- (c) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito α en presencia del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un segundo valor de dispersión de pigmento, en el que el segundo valor de dispersión de pigmento indica que se ha dispersado menos pigmento en comparación con el primer valor de dispersión de pigmento;
- (d) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito α en presencia del polipéptido ART y en presencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un tercer valor de dispersión de pigmento;

en el que si el tercer valor de dispersión de pigmento indica que se ha dispersado más pigmento comparado con el segundo valor, entonces la sustancia es un inhibidor del efecto del polipéptido ART.

En una realización particular, la hormona estimulante de melanocito se selecciona del grupo constituido por: hormona estimulante de melanocito α , hormona estimulante de melanocito β y hormona estimulante de melanocito γ .

En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por: ID SEC N° 1-19 y 20.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, las condiciones son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína, por ejemplo: pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones usados habitualmente tales como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

Una vez se ha identificado una sustancia como inhibidor del efecto de un polipéptido ART, esa sustancia puede ensayarse para determinar si es también un agonista del receptor de melanocortina de *Xenopus*. Dicho ensayo implicaría exponer células de melanóforo que expresan el receptor de melanocortina de *Xenopus* a la sustancia en ausencia de proteína ART o polipéptidos ART, y determinar si el receptor de melanocortina se activa así por la sustancia. De este modo, puede identificarse un inhibidor de la unión de proteína ART al receptor de melanocortina de *Xenopus* que puede utilizarse como guía para desarrollar inhibidores de la unión de ART a MC3R o MC4R humanos que tienen poca o ninguna actividad agonista de MC3R o MC4R, pero que aplacan la inhibición de la actividad del receptor MC3R o MC4R producida por la proteína ART. De manera similar, puede determinarse si la sustancia es un antagonista del receptor de melanocortina.

La presente invención incluye un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina que comprende:

- (a) proporcionar células que expresan el receptor de melanocortina;
- (b) exponer las células a una concentración elegida de hormona estimulante de melanocito y una concentración elegida del polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito a las células en presencia y en ausencia de la sustancia;

en el que un aumento en la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito en presencia de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina.

En una realización particular, las células que expresan el receptor de melanocortina son células que expresan naturalmente el receptor de melanocortina. En otra realización, las células que expresan el receptor de melanocortina no expresan naturalmente el receptor de melanocortina, sino que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina. Se pretende que la transfección incluya cualquier procedimiento conocido en la técnica para la introducción del vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina en las células. Por ejemplo, la transfección incluye transfección mediada por fosfato de calcio o cloruro de calcio, lipofección, infección con un constructo retroviral que contiene el receptor de melanocortina y electroporación.

En una realización particular, el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R). En una realización particular del procedimiento anteriormente descrito, el receptor de melanocortina no es un receptor de melanocortina de *Xenopus*.

Las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina pueden ser células procarióticas o eucarióticas. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células de levadura, células de mamífero, células bacterianas y células de insecto. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células humanas, células de ratón, células de rata, células bovinas, células porcinas, células de hámster y células de mono. En una realización particular, las células que se han transfectado con un vector de expresión que dirige la expresión del receptor de melanocortina se seleccionan del grupo constituido por: células L L-M(TK-) (ATCC CCL 1.3), células L L-M (ATCC CCL 1.2), 293 (ATCC CRL 1573), Raji (ATCC CCL 86), CV-1 (ATCC CCL 70), COS-1 (ATCC CRL 1650), COS-7 (ATCC CRL 1651), CHO-K1 (ATCC CCL 61), 3T3 (ATCC CCL 92), NIH/3T3 (ATCC CRL 1658), HeLa (ATCC CCL 2), C1271 (ATCC CRL 1616), BS-C-1 (ATCC CCL 26) y MRC-5 (ATCC CCL 171). En una realización particular, las células no son células de melanóforo de *Xenopus*.

En una realización particular, la hormona estimulante de melanocito se selecciona del grupo constituido por: hormona estimulante de melanocito α , hormona estimulante de melanocito β y hormona estimulante de melanocito γ .

En una realización particular, el polipéptido ART tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por: ID SEC N° 1-19 y 20.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y las condiciones en las que se practica el procedimiento son condiciones que se utilizan típicamente en la técnica para el estudio de interacciones proteína-proteína: por ejemplo, pH fisiológico, condiciones salinas tales como las representadas por tampones utilizados habitualmente como PBS o en medios de cultivo de tejido, una temperatura de aproximadamente 4°C a aproximadamente 55°C.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, la concentración elegida de la hormona estimulante de melanocito es de 0,05 nM a 2,0 nM, preferiblemente de 0,1 nM a 1,0 nM, y más preferiblemente de 0,2 nM a 0,5 nM.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, la concentración elegida del polipéptido ART es de 10^{-12} M a 10^{-7} M.

En realizaciones particulares del procedimiento anteriormente descrito, el procedimiento se practica *in vitro* y la hormona estimulante de melanocito está marcada, por ejemplo, enzimáticamente, radiactivamente o similar, y la cantidad de unión de la hormona estimulante de melanocito al receptor de melanocortina se mide determinando la cantidad de marcador unido a las células que contienen el receptor de melanocortina.

La etapa (b) del procedimiento anteriormente descrito puede modificarse en que, en lugar de exponer células intactas a la hormona estimulante de melanocito, el polipéptido ART o la sustancia, pueden prepararse membranas a partir de las células y las membranas pueden exponerse a la hormona estimulante de melanocito, el polipéptido ART o la sustancia. Dicha modificación que utiliza membranas en lugar de células intactas en procedimientos similares a los descritos anteriormente, aunque dirigida a las interacciones de unión de otros ligandos y receptores, es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Hess y col., 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 184: 260-268.

Como modificación adicional del procedimiento anteriormente descrito, puede prepararse ARN que codifica el receptor de melanocortina como, por ejemplo, mediante transcripción *in vitro* utilizando un plásmido que contiene secuencias nucleotídicas que codifican el receptor de melanocortina bajo el control del promotor del bacteriófago T7, y el ARN puede microinyectarse en oocitos de *Xenopus* para provocar la expresión del receptor de melanocortina en los oocitos. Estos oocitos toman después el lugar de las células en el procedimiento anteriormente descrito.

Una vez se ha identificado una sustancia como inhibidor de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina, esa sustancia puede ensayarse para determinar si es también un agonista del receptor de melanocortina. Dicho ensayo implicaría exponer células que expresan el receptor de melanocortina a la sustancia en ausencia de hormona estimulante de melanocito y proteína ART o polipéptidos ART, y determinar si el receptor de melanocortina se activa así por la sustancia. De este modo, puede identificarse un inhibidor del efecto de la proteína ART sobre MC3R o MC4R que tiene poca o ninguna actividad agonista de MC3R o MC4R pero que aplaca la inhibición de la actividad

del receptor MC3R o MC4R producida por la proteína ART. De manera similar, puede determinarse si la sustancia es un antagonista del receptor de melanocortina.

Comparados con la proteína ART completa, los polipéptidos ART de la presente invención son menores, y por lo tanto más fáciles de producir y menos probable que se degraden. Con respecto a dichas realizaciones de la invención como, por ejemplo, c-ART-b, las secuencias de aminoácidos de proteína no ART añadidas a la terminación C de las secuencias ART no perjudican la unión o la actividad funcional, y permiten el marcaje con ^{32}P o ^{33}P sin necesidad de marcar la secuencia de ART. Los polipéptidos de fusión tales como, por ejemplo, ART-AP o ART-luc, permiten el uso de procedimientos no radiactivos para detectar polipéptidos ART en ensayos de unión.

Es sorprendente que los polipéptidos ART de la presente invención que tienen secuencias de aminoácidos de proteínas no ART en su terminación C sean funcionales. La terminación C de la proteína ART es homóloga con la terminación C de la proteína de agutí, teniendo tanto la proteína ART como la proteína de agutí un patrón característico de residuos de cisteína en esta región. Se ha encontrado un patrón similar de residuos de cisteína en ciertos bloqueantes de canal iónico de toxinas de araña y caracol. Se ha propuesto que este patrón de cisteínas da como resultado la formación de puentes disulfuro específicos que limitan las toxinas a una estructura tridimensional característica que es responsable de la actividad biológica de las toxinas (Kim y col., 1995, *J. Mol. Biol.* 250: 659-671; en adelante "Kim"). Aunque los aminoácidos C-terminales extremos de la toxina estudiados por Kim no eran parte de esta estructura tridimensional, estos aminoácidos C-terminales extremos eran sin embargo "crucialmente importantes" puesto que alterarlos daba como resultado una pérdida de actividad. Véase la página 665, columna derecha de Kim: "Estos resultados sugieren que el segmento C-terminal de ω -AGA-IVA es crucialmente importante para su acción de bloqueo sobre el canal de calcio de tipo P expresado en células de Purkinje cerebelares de rata". Por tanto, se esperaría que alterar la terminación C de la proteína ART, por ejemplo, ligándola a secuencias de una proteína no ART, habría dado como resultado un polipéptido de fusión ART que carecería de la actividad de la proteína ART completa, o al menos que mostraría sustancialmente menos actividad. La presente invención demuestra que no es así.

Se presentan los siguientes ejemplos no limitantes para mejor ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Producción de un constructo que expresa c-ART-b

Se construyó el plásmido de expresión para c-ART-b modificando el plásmido de expresión de ART que se generó insertando el ADNc de ART en los sitios EcoRI y BamHI de pcDNA3.1-Myc-His-A (Fong y col., 1997, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 237: 629-631; en adelante "Fong"). La secuencia de c-ART-b difiere de la de ART recombinante como se describe por Fong en que los residuos 27-75 se eliminaron de ART. Para conseguir esto, se llevó a cabo una primera PCR utilizando el plásmido de expresión de ART como molde y dos oligonucleótidos (GGGCTCGGCGGTCTGCAGGGCCAAGCCCATCTGGGC (ID SEC N° 21) y el cebador T7 TAATACGACT CACTATAGGG (ID SEC N° 22)) para amplificar el fragmento de ADN que codifica los restos 1-26 de ART seguido inmediatamente por los restos 76-81. Se llevó a cabo una segunda PCR utilizando el plásmido de expresión de ART como molde y otros dos oligonucleótidos (CTGCAGGACCGCGAGCCC (ID SEC N° 23) y el cebador pcDNA3.1A GTCGACGGCGCTATTCAG (ID SEC N° 24)) para amplificar el fragmento de ADN que codifica los restos 76-132 de ART. Se llevó a cabo después una tercera PCR utilizando el primer y segundo productos de PCR como molde y dos oligonucleótidos (el cebador T7 y el cebador pcDNA3.1A) para amplificar el ADNc de c-ART-b. Se escindió el producto PCR final mediante las enzimas de restricción EcoRI y BamHI y se ligó al vector pcDNA3.1-Myc-His-A escindido de forma similar por EcoRI y BamHI. La secuencia del sitio de trombina se basó en el sitio de trombina de pET-34b (Novagen, Milwaukee, WI). La secuencia del epítipo Myc y la secuencia de hexahistidina estaban contenidas en el vector pcDNA3.1-Myc-His-A (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Ejemplo 2

Expresión de c-ART-b

Se transfectaron transitoriamente células COS-7 en matraces T-175 con el plásmido de expresión c-ART-b (24 μg) mediante lipofectamina (Gibco), y se hicieron crecer en medio Opti-mem (Gibco) suplementado con 1% de suero bovino fetal. Dos días después de la transfección, se recogieron los medios de cultivo, se centrifugaron para eliminar las células residuales, se concentraron aproximadamente 100 veces en Centriprep-3 (Amicon) y se almacenaron a 4°C en presencia de EGTA 2,5 mM, leupeptina 4 mg/ml y fosforamidón 0,01 mM. Después de la determinación de la concentración de c-ART-b, se añadió NaN_3 al 0,02%. La determinación de la concentración de c-ART-b, que contiene la secuencia Myc, se basó en una curva patrón de ELISA. Brevemente, se recubrió la placa de microvaloración con 0,2 μg de un péptido Myc (c-Myc humano 408-439) durante una noche, se lavó, se bloqueó y se siguió la incubación con conjugados mAb-HRP anti-Myc (Invitrogen) en presencia de concentraciones variables del péptido Myc libre durante 2 horas. Se detectó el mAb-HRP unido utilizando el sustrato colorimétrico tetrametilbencidina (BioRad). Para la determinación de la concentración de c-ART-b, una muestra de c-ART-b reemplazó al péptido Myc libre.

Ejemplo 3

Unión de c-ART-b a MC3R y MC4R

Se realizaron ensayos de unión de la misma manera que se describe en Fong y col., 1997, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 237: 629-631. Se llevaron a cabo ensayos de unión utilizando membranas preparadas a partir de células L o células CHO que expresan establemente MC3R, MC4R o MC5R humanos. La mezcla de ensayo de unión contenía ^{125}I -[Tyr²]Nle⁴, D-Phe⁷]-hormona estimulante de melanocito α 0,2 nM (^{125}I -NDP- α -MSH), concentraciones variables de c-ART o proteína ART completa y una cantidad apropiada de membranas de modo que el radioligando unido total fuera menor del 10% del radioligando añadido. Se incubó la mezcla anterior en tampón de unión (Tris 50 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 5 mM, pH 7,2) a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de filtración a través de papel GFC. Se cuantificó el ligando unido en un contador γ . Se calcularon los valores de CI₅₀ como se describe anteriormente (Fong y col., 1996, *Mol. Pharmacol.* 50: 1605-1611). Se muestran los resultados en la Figura 2. A partir de la Figura 2, puede observarse que c-ART-b inhibe la unión de ^{125}I -NDP- α -MSH a MC3R.

Se realizó un experimento similar para determinar si c-ART-b inhibe la unión de NDP- α -MSH marcado con ^{125}I a MC4R. Los resultados se muestran en la Figura 3. A partir de la Figura 3, puede observarse que c-ART-b inhibe la unión de ^{125}I -NDP- α -MSH a hMC4R.

Se realizaron experimentos similares con proteína ART humana completa. Se realizaron también experimentos similares con proteína ART completa y con c-ART-b para el receptor de melanocortina 5 (MC5R). A partir de estos experimentos, a partir de los resultados mostrados en las Figuras 2 y 3 y a partir de experimentos similares, pueden determinarse los siguientes valores de CI₅₀ para la inhibición de la unión de NDP- α -MSH marcado con ^{125}I a MC3R, MC4R y MC5R por la proteína ART completa y por c-ART-b.

TABLA 1

	hMC3R	hMC4R	hMC5R
ART completa	1,0 $\pm$ 0,4 (4)	0,5 $\pm$ 0,1 (3)	>40
c-ART-b	1,9 $\pm$ 1,0 (2)	1,4 $\pm$ 0,1 (2)	No realizado

Los valores de CI₅₀ mostrados en la Tabla 1 se dan en nM. Los números entre paréntesis representan el número de experimentos efectuados. Los resultados mostrados en la Tabla 1 indican que, sorprendentemente, c-ART-b es esencialmente funcionalmente equivalente, aunque le falte una cantidad significativa de secuencia de la terminación N de la proteína ART, a la proteína ART completa. Además, c-ART-b es funcional a pesar de tener una cantidad significativa de secuencias no ART en su terminación C (un sitio de trombina, un epítipo myc y un marcador de hexahistidina).

Ejemplo 4

Ensayo funcional para la unión de c-ART-b a MC3R y MC4R

La capacidad de c-ART-b de inhibir la producción de AMPc mediante hormona estimulante de melanocito actuando a través de MC3R o MC4R puede demostrarse preincubando células L que expresan establemente MC3R o MC4R humanos con c-ART-b durante 10 minutos, seguido de incubación con hormona estimulante de melanocito α 20 nM durante 45 minutos. El tampón de incubación contiene también disolución salina equilibrada de Earle, HEPES 10 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA 1 mg/ml e IBMX 0,5 mM. Después de la incubación, se lisan las células hirviendo durante 4 minutos. Se mide la concentración de AMPc intracelular mediante RIA (Huang y col., 1997, *J. Receptor Signal Transduc. Res.* 17: 599-607) utilizando anticuerpo anti-AMPc y ^{125}I -AMPc como se modifica en el formato de ensayo de centelleo por proximidad (Amersham).

La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Es más, resultarán evidentes para los expertos en la materia diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en la presente memoria, a partir de la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las ID
SEC N° 1-3, 10-12, 15 y 16.

2. Una secuencia de ADN que codifica la proteína de fusión de la reivindicación 1.

3. Un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un
receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

(a) proporcionar células que expresan el receptor de melanocortina;

(b) exponer las células a una concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en ausencia del
polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de
melanocito a las células para obtener un primer valor de unión de hormona estimulante de melanocito;

(c) exponer las células a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en presencia de una
concentración elegida del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de
hormona estimulante de melanocito para obtener un segundo valor de unión de hormona estimulante de
melanocito, en el que el segundo valor para unión de hormona estimulante de melanocito indica que ha
ocurrido menos unión de hormona estimulante de melanocito en comparación con el primer valor para la
unión de hormona estimulante de melanocito;

(d) exponer las células a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito en presencia de la
concentración elegida de polipéptido ART y en presencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión
de hormona estimulante de melanocito para obtener un tercer valor de unión de hormona estimulante de
melanocito;

en el que, si el tercer valor de unión de hormona estimulante de melanocito es mayor que el segundo valor, entonces
la sustancia es un inhibidor de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina;

en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el receptor de melanocortina se selecciona del grupo consti-
tuido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

5. Un procedimiento para determinar si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un
receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

(a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina;

(b) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales
que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART se uniría al receptor de melanocortina;

(c) medir la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia y en ausencia de
la sustancia;

en el que una reducción en la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia,
comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor de la unión del polipéptido ART al
receptor de melanocortina;

en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

6. El procedimiento de la reivindicación 5 en el que el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido
por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

7. Un procedimiento para determinar si una sustancia es un potenciador alostérico de la unión de un polipéptido
ART a un receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

(a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina,

(b) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales
que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART se uniría al receptor de melanocortina;

(c) medir la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia y en ausencia de
la sustancia;

en el que un aumento en la cantidad de unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina en presencia, comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un potenciador alostérico de la unión del polipéptido ART al receptor de melanocortina;

5 en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

10 9. Un procedimiento para determinar si una sustancia es un inhibidor funcional del efecto antagonista de un polipéptido ART sobre un receptor de melanocortina, en el que el procedimiento comprende:

(a) proporcionar células que expresan un receptor de melanocortina;

15 (b) exponer las células a una hormona estimulante de melanocito seleccionada del grupo constituido por: hormona estimulante de melanocito α , hormona estimulante de melanocito β y hormona estimulante de melanocito γ para activar el receptor de melanocortina, conduciendo a la producción de AMPc;

20 (c) exponer las células a un polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia en condiciones tales que, si la sustancia no estuviera presente, el polipéptido ART inhibiría la producción de AMPc mediada por el receptor de melanocortina;

(d) medir la cantidad de AMPc producida en presencia y en ausencia de la sustancia;

25 en el que un aumento en la cantidad del AMPc producido en presencia, comparado con en ausencia, de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor funcional del efecto antagonista del polipéptido ART sobre el receptor de melanocortina;

en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

30 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

35 11. Un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor del efecto de un polipéptido ART que comprende:

(a) proporcionar una línea celular de melanóforo de *Xenopus*;

40 (b) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a una concentración elegida de hormona estimulante de melanocito α en ausencia del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un primer valor de dispersión de pigmento;

45 (c) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito α en presencia del polipéptido ART y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un segundo valor de dispersión de pigmento, en el que el segundo valor de dispersión de pigmento indica que se ha dispersado menos pigmento en comparación con el primer valor para dispersión de pigmento;

50 (d) exponer la línea celular de melanóforo de *Xenopus* a la concentración elegida de hormona estimulante de melanocito α en presencia del polipéptido ART y en presencia de la sustancia, y medir la cantidad de dispersión de pigmento para obtener un tercer valor de dispersión de pigmento;

en el que si el tercer valor para dispersión de pigmento indica que se ha dispersado más pigmento comparado con el segundo valor, entonces la sustancia es un inhibidor del efecto del polipéptido ART;

55 en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

12. Un procedimiento de determinación de si una sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina, que comprende:

60 (a) proporcionar células que expresan el receptor de melanocortina;

65 (b) exponer las células a una concentración elegida de hormona estimulante de melanocito y una concentración elegida de polipéptido ART en presencia y en ausencia de la sustancia, y medir la cantidad de unión de hormona estimulante de melanocito a las células en presencia y en ausencia de la sustancia;

en el que un aumento en la cantidad de unión a hormona estimulante de melanocito en presencia o en ausencia de la sustancia indica que la sustancia es un inhibidor de la unión de un polipéptido ART a un receptor de melanocortina;

ES 2 288 770 T3

en el que el polipéptido ART es la proteína de fusión de la reivindicación 1.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el receptor de melanocortina se selecciona del grupo constituido por: el receptor de melanocortina 3 (MC3R) y el receptor de melanocortina 4 (MC4R).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

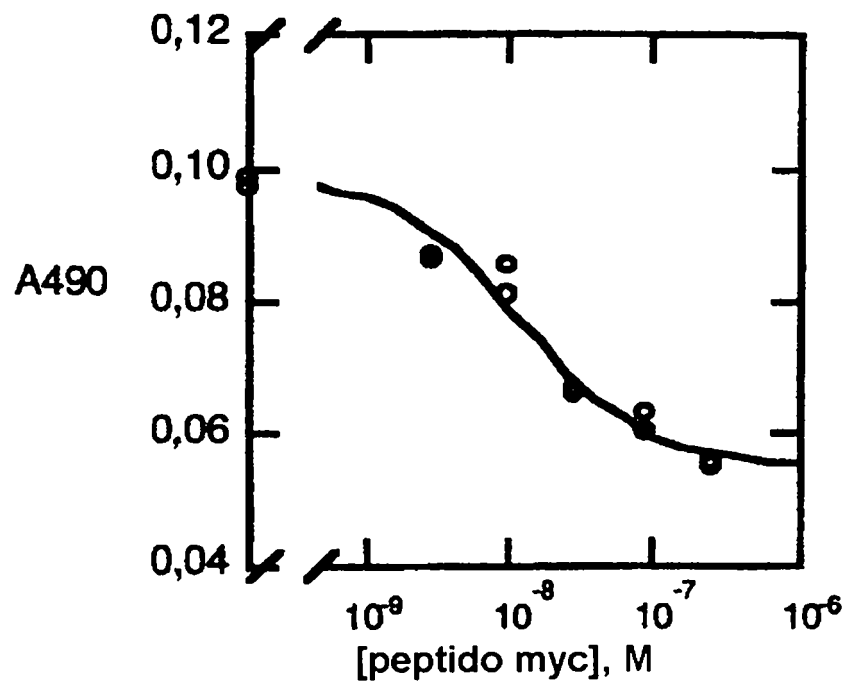


FIGURA 2

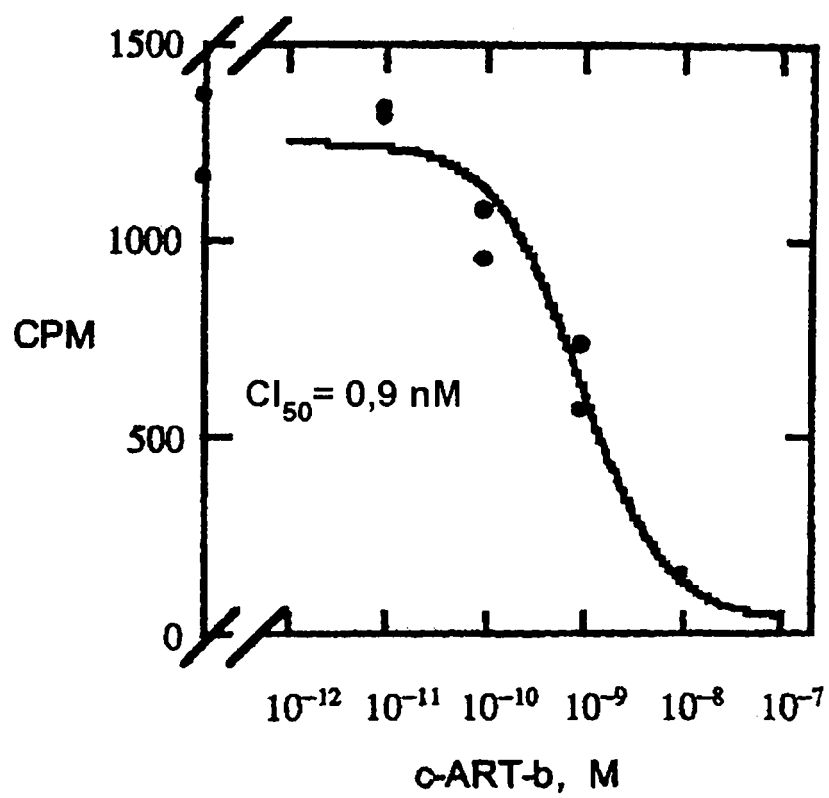
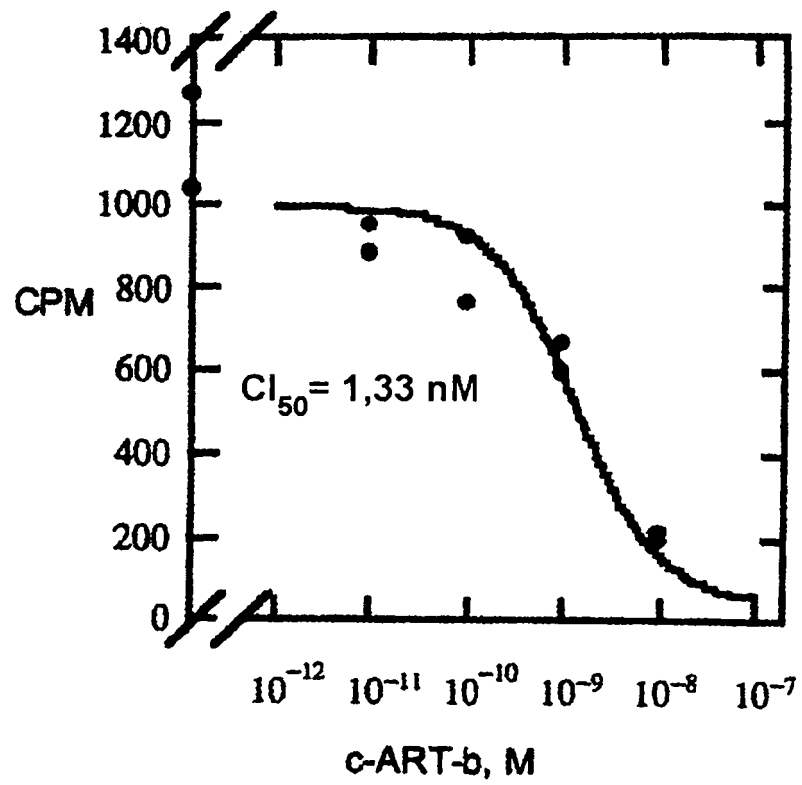


FIGURA 3



ES 2 288 770 T3

LISTA DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL

- 5 (i) SOLICITANTE: Merck & Co., Inc.
- (ii) TÍTULO DE LA INVENCION: REGIÓN C-TERMINAL DE PROTEÍNA DE TRANSCRITO RELACIONADO CON AGUTÍ (ART)
- 10 (iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 24
- (iv) DIRECCIÓN POSTAL:
- (A) REMITENTE: Merck & Co., Inc.
- 15 (B) CALLE: P.O. Box 2000, 126 E. Lincoln Ave.
- (C) CIUDAD: Rahway
- (D) ESTADO: NJ
- (E) PAÍS: EE.UU.
- 20 (F) CÓDIGO POSTAL: 07065-0900
- (v) FORMA DE LECTURA INFORMÁTICA
- (A) TIPO DE MEDIO: disquete
- 25 (B) ORDENADOR: compatible con IBM
- (C) SISTEMA OPERATIVO: Windows
- (D) SOFTWARE: FastSEQ para Windows versión 2.0b
- 30 (vi) DATOS DE LA SOLICITUD ACTUAL:
- (A) NÚMERO DE SOLICITUD:
- (B) FECHA DE PRESENTACIÓN:
- 35 (C) CLASIFICACIÓN:
- (vii) DATOS DE LA SOLICITUD ANTERIOR:
- (A) NÚMERO DE SOLICITUD: 60/069.747
- 40 (B) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16 de diciembre de 1997
- (viii) INFORMACIÓN DE REPRESENTANTE/AGENTE:
- (A) NOMBRE: Coppola, Joseph A.
- 45 (B) NÚMERO DE REGISTRO: 38.413
- (C) REFERENCIA/NÚMERO DE EXPEDIENTE: 20146 PCT
- (ix) INFORMACIÓN DE TELECOMUNICACIONES:
- (C) TELÉFONO: 732-594-6734
- 50 (D) TELEFAX: 732-594-4720
- (E) TÉLEX:

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 1:

- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 118 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- 60 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 1:

ES 2 288 770 T3

Met Asn Ile Phe Tyr Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Phe Val Gln Gly
 1 5 10 15
 Leu Glu His Thr His Arg Arg Gly Ser Leu Val Lys Arg Ser Ser Leu

5

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

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 2:

25

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 120 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

30

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

35

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 2:

40

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

50

55 (2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 121 aminoácidos

60

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

65

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 3:

ES 2 288 770 T3

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 654 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 4:

```

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

```

ES 2 288 770 T3

	Glu	Gly	Cys	Gln	Asp 325	Ile	Ala	Thr	Gln	Leu 330	Ile	Ser	Asn	Met	Asp 335	Ile
	Asp	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Arg	Lys 345	Tyr	Met	Phe	Pro	Met	Gly	Thr
5	Pro	Asp	Pro	Glu	Tyr	Pro	Asp	Asp	Tyr	Ser	Gln	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu
	Asp	Gly	Lys	Asn	Leu	Val	Gln	Glu	Trp	Leu	Ala	Lys	His	Gln	Gly	Ala
	Arg	Tyr	Val	Trp	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu	Met	Gln	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro
10	Ser	Val	Thr	His	Leu	Met	Gly	Leu	Phe	Glu	Pro	Gly	Asp	Met	Lys	Tyr
	Glu	Ile	His	Arg	Asp	Ser	Thr	Leu	Asp	Pro	Ser	Leu	Met	Glu	Met	Thr
15	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Gly	Phe	Phe	Leu
	Phe	Val	Glu	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	His	Gly	His	His	Glu	Ser	Arg	Ala
	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Met	Phe	Asp	Ala	Ile	Glu	Arg	Ala
20	Ala	Gly	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Asp	Thr	Leu	Ser	Leu	Val	Thr	Ala
	Asp	His	Ser	His	Val	Phe	Ser	Phe	Gly	Gly	Tyr	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser
25	Ser	Ile	Phe	Gly	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Tyr
	Thr	Val	Leu	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Pro	Gly	Tyr	Val	Leu	Lys	Asp	Gly
	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Thr	Glu	Ser	Glu	Ser	Gly	Ser	Pro	Glu	Tyr	Arg
30	Gln	Gln	Ser	Ala	Val	Pro	Leu	Asp	Gly	Glu	Thr	His	Ala	Gly	Glu	Asp
	Val	Ala	Val	Phe	Ala	Arg	Gly	Pro	Gln	Ala	His	Leu	Val	His	Gly	Val
	Gln	Glu	Gln	Thr	Phe	Ile	Ala	His	Val	Met	Ala	Phe	Ala	Ala	Cys	Leu
35	Glu	Pro	Tyr	Thr	Ala	Cys	Asp	Leu	Ala	Pro	Ser	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp
	Ala	Ala	His	Pro	Gly	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu
40	Glu	Asp	Leu	Asn	Ser	Ala	Val	Asp	His	His	His	His	His	His		

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 5:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 715 aminoácidos

- (B) TIPO: aminoácido

- (C) TIPO DE CADENA: sencilla

- (D) TOPOLOGÍA: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

- (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 5:

ES 2 288 770 T3

Met Leu Thr Ala Ala Leu Leu Ser Cys Ala Leu Leu Leu Ala Leu Pro
 1 5 10 15
 Ala Thr Arg Gly Ala Gln Met Gly Leu Ala Pro Met Glu Gly Ile Arg
 20 25 30
 Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu Pro Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg
 35 40 45
 Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn Ala Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu

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

ES 2 288 770 T3

5 Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala
 305 310 315 320
 Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn
 325 330 335
 10 Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg
 340 345 350
 Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn
 355 360 365
 Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu Cys Ala Val Pro Phe His His
 370 375 380
 Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His
 385 390 395 400
 Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu
 405 410 415
 15 Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala
 420 425 430
 Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu
 435 440 445
 His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu
 450 455 460
 20 Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly
 465 470 475 480
 Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe
 485 490 495
 Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val
 500 505 510
 25 Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu
 515 520 525
 Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro
 530 535 540
 30 Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly
 545 550 555 560
 Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg
 565 570 575
 Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu
 580 585 590
 35 Leu Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val
 595 600 605
 Ala Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val
 610 615 620
 40 Val Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr
 625 630 635 640
 Val Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu
 645 650 655
 Phe Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg
 660 665 670
 45 Lys Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser
 675 680 685
 Lys Ala Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
 690 695 700
 50 Asn Ser Ala Val Asp His His His His His
 705 710 715

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 6:

- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 83 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 60 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 6:

ES 2 288 770 T3

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 57 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 7:

	Leu	Gln	Asp	Arg	Glu	Pro	Arg	Ser	Ser	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His
	1				5					10					15	
	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr
				20					25				30			
	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly
			35					40					45			
	Thr	Ala	Met	Asn	Pro	Cys	Ser	Arg	Thr							
35		50					55									

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 83 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 8:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 9:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

ES 2 288 770 T3

(A) LONGITUD: 57 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 9:

Pro	Gln	Asn	Arg	Glu	Ser	Arg	Ser	Pro	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His
1				5				10						15	
Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr
			20					25					30		
Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly
		35				40						45			
Thr	Ala	Met	Asn	Leu	Cys	Ser	Arg	Thr							
		50				55									

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 118 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 10:

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 113 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 11:

ES 2 288 770 T3

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 117 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 12:

```

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

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 620 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 13:

ES 2 288 770 T3

	Met	Leu	Thr	Ala	Met	Leu	Leu	Ser	Cys	Val	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro
	1				5					10				15		
	Pro	Thr	Leu	Gly	Val	Gln	Met	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	Lys	Gly	Ile	Arg
				20					25					30		
5	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Leu	Phe	Pro	Glu	Phe	Pro	Gly	Leu	Ser	Leu	Asn
			35					40					45			
	Gly	Leu	Lys	Lys	Thr	Asn	Ala	Asp	Arg	Ala	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Gln
		50					55					60				
	Lys	Ala	Glu	Ala	Leu	Ala	Glu	Val	Leu	Asp	Pro	Gln	Asn	Arg	Glu	Ser
	65				70					75					80	
10	Arg	Ser	Pro	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln
				85						90					95	
	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe
				100					105					110		
	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly	Thr	Ala	Met	Asn	Leu	Cys
			115					120					125			
15	Ser	Arg	Thr	Ile	Ile	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asn	Pro	Asp	Phe	Trp	Asn
		130					135					140				
	Arg	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Gln	Pro	Ala
	145					150					155					160
	Gln	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Ile	Phe	Leu	Gly	Asp	Gly	Met	Gly
				165						170					175	
20	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Arg	Ile	Leu	Lys	Gly	Gln	Lys	Lys	Asp
				180					185					190		
	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Thr	Phe	Leu	Ala	Met	Asp	Arg	Phe	Pro	Tyr	Val
			195					200					205			
	Ala	Leu	Ser	Lys	Thr	Tyr	Ser	Val	Asp	Lys	His	Val	Pro	Asp	Ser	Gly
		210					215					220				
25	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Tyr	Leu	Cys	Gly	Val	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Thr
	225					230					235					240
	Ile	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Arg	Phe	Asn	Gln	Cys	Asn	Thr	Thr	Arg
				245					250					255		
	Gly	Asn	Glu	Val	Ile	Ser	Val	Met	Asn	Arg	Ala	Lys	Lys	Ala	Gly	Lys
			260						265					270		
30	Ser	Val	Gly	Val	Val	Thr	Thr	Thr	Arg	Val	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ala
		275					280						285			
	Gly	Ala	Tyr	Ala	His	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Trp	Tyr	Ser	Asp	Ala	Asp
		290					295					300				
	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Gln	Glu	Gly	Cys	Gln	Asp	Ile	Ala	Thr	Gln
	305					310					315					320
35	Leu	Ile	Ser	Asn	Met	Asp	Ile	Asp	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Arg	Lys
				325					330					335		
	Tyr	Met	Phe	Pro	Met	Gly	Thr	Pro	Asp	Pro	Glu	Tyr	Pro	Asp	Asp	Tyr
				340					345					350		
	Ser	Gln	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Gly	Lys	Asn	Leu	Val	Gln	Glu	Trp
			355					360					365			
40	Leu	Ala	Lys	His	Gln	Gly	Ala	Arg	Tyr	Val	Trp	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu
		370					375					380				
	Met	Gln	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Ser	Val	Thr	His	Leu	Met	Gly	Leu	Phe
	385					390					395					400
	Glu	Pro	Gly	Asp	Met	Lys	Tyr	Glu	Ile	His	Arg	Asp	Ser	Thr	Leu	Asp
				405					410					415		
45	Pro	Ser	Leu	Met	Glu	Met	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg
			420						425					430		
	Asn	Pro	Arg	Gly	Phe	Phe	Leu	Phe	Val	Glu	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	His
			435					440					445			
	Gly	His	His	Glu	Ser	Arg	Ala	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Met
		450					455					460				
50	Phe	Asp	Asp	Ala	Ile	Glu	Arg	Ala	Gly	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Asp
	465					470					475					480
	Thr	Leu	Ser	Leu	Val	Thr	Ala	Asp	His	Ser	His	Val	Phe	Ser	Phe	Gly
				485					490					495		
	Gly	Tyr	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser	Ser	Ile	Phe	Gly	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys
				500					505					510		
55	Ala	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Tyr	Thr	Val	Leu	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Pro
			515					520					525			
	Gly	Tyr	Val	Leu	Lys	Asp	Gly	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Thr	Glu	Ser	Glu
		530					535					540				
	Ser	Gly	Ser	Pro	Glu	Tyr	Arg	Gln	Gln	Ser	Ala	Val	Pro	Leu	Asp	Gly
	545					550					555					560
60	Glu	Thr	His	Ala	Gly	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Phe	Ala	Arg	Gly	Pro	Gln
				565						570					575	
	Ala	His	Leu	Val	His	Gly	Val	Gln	Glu	Gln	Thr	Phe	Ile	Ala	His	Val
				580					585					590		
	Met	Ala	Phe	Ala	Ala	Cys	Leu	Glu	Pro	Tyr	Thr	Ala	Cys	Asp	Leu	Ala
		595						600					605			
	Pro	Ser	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Ala	Ala	His	Pro	Gly				
65				610			615					620				

ES 2 288 770 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 683 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 14:

```

Met Leu Thr Ala Met Leu Leu Ser Cys Val Leu Leu Leu Ala Leu Pro
1      5      10      15
Pro Thr Leu Gly Val Gln Met Gly Val Ala Pro Leu Lys Gly Ile Arg
20      25      30
Arg Pro Asp Gln Ala Leu Phe Pro Glu Phe Pro Gly Leu Ser Leu Asn
35      40      45
Gly Leu Lys Lys Thr Asn Ala Asp Arg Ala Glu Glu Val Leu Leu Gln
50      55      60
Lys Ala Glu Ala Leu Ala Glu Val Leu Asp Pro Gln Asn Arg Glu Ser
65      70      75      80
Arg Ser Pro Arg Arg Cys Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly Gln
85      90      95
Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe Phe
100      105      110
Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Leu Cys
115      120      125
Ser Arg Thr Met Ser Ile Glu Asn Asn Ile Leu Ile Gly Pro Pro Pro
130      135      140
Tyr Tyr Pro Leu Glu Glu Gly Thr Ala Gly Glu Gln Leu His Arg Ala
145      150      155      160
Ile Ser Arg Tyr Ala Ala Val Pro Gly Thr Leu Ala Tyr Thr Asp Val
165      170      175
His Thr Glu Leu Glu Val Thr Tyr Lys Glu Phe Leu Asp Val Thr Cys
180      185      190
Arg Leu Ala Glu Ala Met Lys Asn Tyr Gly Leu Gly Leu Gln His Thr
195      200      205
Ile Ser Val Cys Ser Glu Asn Cys Val Gln Phe Phe Met Pro Ile Cys
210      215      220
Ala Ala Leu Tyr Val Gly Val Ala Thr Ala Pro Thr Asn Asp Ile Tyr
225      230      235      240
Asn Glu Arg Glu Leu Tyr Asn Ser Leu Ser Ile Ser Gln Pro Thr Val
245      250      255
Val Phe Thr Ser Arg Asn Ser Leu Gln Lys Ile Leu Gly Val Gln Ser
260      265      270
Arg Leu Pro Ile Ile Lys Lys Ile Ile Leu Asp Gly Lys Lys Asp
275      280      285
Tyr Leu Gly Tyr Gln Ser Met Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro
290      295      300
Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp
305      310      315      320
Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys
325      330      335
Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys
340      345      350
Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu
355      360      365
Cys Ala Val Pro Phe His His Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly
370      375      380
Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu
385      390      395      400
His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu
405      410      415
Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp
420      425      430

```

ES 2 288 770 T3

Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro
 435 440 445
 Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro
 450 455 460
 Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val
 465 470 475 480
 Ile Thr Ala Glu Gly Phe Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val
 485 490 495
 Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu
 500 505 510
 Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met
 515 520 525
 Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu
 530 535 540
 Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly
 545 550 555 560
 His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly
 565 570 575
 Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu Leu Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro
 580 585 590
 Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly
 595 600 605
 Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr
 610 615 620
 Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys
 625 630 635 640
 Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe
 645 650 655
 Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala
 660 665 670
 Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ala Lys Leu
 675 680

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 605 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 15:

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

ES 2 288 770 T3

Ser Arg Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Ser Ile Ile Pro Val Glu
 85 90 95
 Glu Glu Asn Pro Asp Phe Trp Asn Arg Gln Ala Ala Glu Ala Leu Gly
 100 105 110
 Ala Ala Lys Lys Leu Gln Pro Ala Gln Thr Ala Ala Lys Asn Leu Ile
 115 120 125
 Ile Phe Leu Gly Asp Gly Met Gly Val Ser Thr Val Thr Ala Ala Arg
 130 135 140
 Ile Leu Lys Gly Gln Lys Lys Asp Lys Leu Gly Pro Glu Thr Phe Leu
 145 150 155 160
 Ala Met Asp Arg Phe Pro Tyr Val Ala Leu Ser Lys Thr Tyr Ser Val
 165 170 175
 Asp Lys His Val Pro Asp Ser Gly Ala Thr Ala Thr Ala Tyr Leu Cys
 180 185 190
 Gly Val Lys Gly Asn Phe Gln Thr Ile Gly Leu Ser Ala Ala Ala Arg
 195 200 205
 Phe Asn Gln Cys Asn Thr Thr Arg Gly Asn Glu Val Ile Ser Val Met
 210 215 220
 Asn Arg Ala Lys Lys Ala Gly Lys Ser Val Gly Val Val Thr Thr Thr
 225 230 235 240
 Arg Val Gln His Ala Ser Pro Ala Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn
 245 250 255
 Arg Asn Trp Tyr Ser Asp Ala Asp Val Pro Ala Ser Ala Arg Gln Glu
 260 265 270
 Gly Cys Gln Asp Ile Ala Thr Gln Leu Ile Ser Asn Met Asp Ile Asp
 275 280 285
 Val Ile Leu Gly Gly Gly Arg Lys Tyr Met Phe Pro Met Gly Thr Pro
 290 295 300
 Asp Pro Glu Tyr Pro Asp Asp Tyr Ser Gln Gly Gly Thr Arg Leu Asp
 305 310 315 320
 Gly Lys Asn Leu Val Gln Glu Trp Leu Ala Lys His Gln Gly Ala Arg
 325 330 335
 Tyr Val Trp Asn Arg Thr Glu Leu Met Gln Ala Ser Leu Asp Pro Ser
 340 345 350
 Val Thr His Leu Met Gly Leu Phe Glu Pro Gly Asp Met Lys Tyr Glu
 355 360 365
 Ile His Arg Asp Ser Thr Leu Asp Pro Ser Leu Met Glu Met Thr Glu
 370 375 380
 Ala Ala Leu Arg Leu Leu Ser Arg Asn Pro Arg Gly Phe Phe Leu Phe
 385 390 395 400
 Val Glu Gly Gly Arg Ile Asp His Gly His Glu Ser Arg Ala Tyr
 405 410 415
 Arg Ala Leu Thr Glu Thr Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg Ala
 420 425 430
 Gly Gln Leu Thr Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Leu Val Thr Ala Asp
 435 440 445
 His Ser His Val Phe Ser Phe Gly Gly Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser
 450 455 460
 Ile Phe Gly Leu Ala Pro Gly Lys Ala Arg Asp Arg Lys Ala Tyr Thr
 465 470 475 480
 Val Leu Leu Tyr Gly Asn Gly Pro Gly Tyr Val Leu Lys Asp Gly Ala
 485 490 495
 Arg Pro Asp Val Thr Glu Ser Glu Ser Gly Ser Pro Glu Tyr Arg Gln
 500 505 510
 Gln Ser Ala Val Pro Leu Asp Gly Glu Thr His Ala Gly Glu Asp Val
 515 520 525
 Ala Val Phe Ala Arg Gly Pro Gln Ala His Leu Val His Gly Val Gln
 530 535 540
 Glu Gln Thr Phe Ile Ala His Val Met Ala Phe Ala Ala Cys Leu Glu
 545 550 555 560
 Pro Tyr Thr Ala Cys Asp Leu Ala Pro Ser Ala Gly Thr Thr Asp Ala
 565 570 575
 Ala His Pro Gly Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
 580 585 590
 Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp His His His His His His
 595 600 605

ES 2 288 770 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC Nº 16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 666 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC Nº 16:

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

ES 2 288 770 T3

Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe
 Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser
 Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn
 Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln
 Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu Cys Ala Val Pro Phe His His Ala
 Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val
 Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln
 Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe
 Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His
 Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile
 Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu
 Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys
 Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu
 Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile
 Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu
 Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp
 Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu
 Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu Leu
 Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala
 Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val
 Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val
 Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe
 Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys
 Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys
 Ala Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
 Ser Ala Val Asp His His His His His His

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 621 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 17:

ES 2 288 770 T3

Met	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Leu	Ser	Cys	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro
1				5					10					15	
Ala	Thr	Arg	Gly	Ala	Gln	Met	Gly	Leu	Ala	Pro	Met	Glu	Gly	Ile	Arg
			20				25						30		
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Glu	Leu	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg
		35					40					45			
Ala	Pro	Leu	Lys	Lys	Thr	Asn	Ala	Glu	Gln	Ala	Glu	Glu	Asp	Leu	Leu
	50					55					60				
Gln	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Ala	Glu	Val	Leu	Asp	Leu	Gln	Asp	Arg	Glu
65					70					75					80
Pro	Arg	Ser	Ser	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly
				85					90					95	
Gln	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe
			100					105					110		
Phe	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly	Thr	Ala	Met	Asn	Pro
		115					120					125			
Cys	Ser	Arg	Thr	Ile	Ile	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asn	Pro	Asp	Phe	Trp
	130					135					140				
Asn	Arg	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Gln	Pro
145					150					155					160
Ala	Gln	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Ile	Phe	Leu	Gly	Asp	Gly	Met
				165					170					175	
Gly	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Arg	Ile	Leu	Lys	Gly	Gln	Lys	Lys
		180						185					190		
Asp	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Thr	Phe	Leu	Ala	Met	Asp	Arg	Phe	Pro	Tyr
		195					200					205			
Val	Ala	Leu	Ser	Lys	Thr	Tyr	Ser	Val	Asp	Lys	His	Val	Pro	Asp	Ser
		210				215					220				
Gly	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Tyr	Leu	Cys	Gly	Val	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln
225					230					235					240
Thr	Ile	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Arg	Phe	Asn	Gln	Cys	Asn	Thr	Thr
				245					250					255	
Arg	Gly	Asn	Glu	Val	Ile	Ser	Val	Met	Asn	Arg	Ala	Lys	Lys	Ala	Gly
		260						265					270		
Lys	Ser	Val	Gly	Val	Val	Thr	Thr	Thr	Arg	Val	Gln	His	Ala	Ser	Pro
		275					280					285			
Ala	Gly	Ala	Tyr	Ala	His	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Trp	Tyr	Ser	Asp	Ala
	290					295					300				
Asp	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Gln	Glu	Gly	Cys	Gln	Asp	Ile	Ala	Thr
305					310					315					320
Gln	Leu	Ile	Ser	Asn	Met	Asp	Ile	Asp	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Arg
				325					330					335	
Lys	Tyr	Met	Phe	Pro	Met	Gly	Thr	Pro	Asp	Pro	Glu	Tyr	Pro	Asp	Asp
			340					345					350		
Tyr	Ser	Gln	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Gly	Lys	Asn	Leu	Val	Gln	Glu
		355					360					365			

ES 2 288 770 T3

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 684 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 18:

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

ES 2 288 770 T3

5 Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly
 85 90 95
 Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe
 100 105 110
 Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Thr Met Ser Ile Glu Asn Asn Ile Leu Ile Gly Pro Pro
 130 135 140
 10 Pro Tyr Tyr Pro Leu Glu Glu Gly Thr Ala Gly Glu Gln Leu His Arg
 145 150 155 160
 Ala Ile Ser Arg Tyr Ala Ala Val Pro Gly Thr Leu Ala Tyr Thr Asp
 165 170 175
 Val His Thr Glu Leu Glu Val Thr Tyr Lys Glu Phe Leu Asp Val Thr
 180 185 190
 15 Cys Arg Leu Ala Glu Ala Met Lys Asn Tyr Gly Leu Gly Leu Gln His
 195 200 205
 Thr Ile Ser Val Cys Ser Glu Asn Cys Val Gln Phe Phe Met Pro Ile
 210 215 220
 Cys Ala Ala Leu Tyr Val Gly Val Ala Thr Ala Pro Thr Asn Asp Ile
 225 230 235 240
 20 Tyr Asn Glu Arg Glu Leu Tyr Asn Ser Leu Ser Ile Ser Gln Pro Thr
 245 250 255
 Val Val Phe Thr Ser Arg Asn Ser Leu Gln Lys Ile Leu Gly Val Gln
 260 265 270
 25 Ser Arg Leu Pro Ile Ile Lys Lys Ile Ile Ile Leu Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Asp Tyr Leu Gly Tyr Gln Ser Met Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val
 290 295 300
 Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu
 305 310 315 320
 30 Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro
 325 330 335
 Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His
 340 345 350
 Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile
 355 360 365
 35 Leu Cys Ala Val Pro Phe His Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu
 370 375 380
 Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn
 385 390 395 400
 40 Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala
 405 410 415
 Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val
 420 425 430
 Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala
 435 440 445
 45 Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu
 450 455 460
 Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile
 465 470 475 480
 Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val
 485 490 495
 50 Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys
 500 505 510
 Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile
 515 520 525
 Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp
 530 535 540
 55 Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp
 545 550 555 560
 Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys
 565 570 575

ES 2 288 770 T3

```

Gly Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu Leu Glu Ala Leu Leu Leu Gln His
590 585 590
Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala Gly Val Pro Asp Glu Val Ala
595 600 605
Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile
610 615 620
Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser
625 630 635 640
Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe Val Lys Glu Val Pro Lys Gly
645 650 655
Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys
660 665 670
Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ala Lys Leu
675 680

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 621 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 19:

```

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

```

Val Gln His Ala Ser Pro Ala Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
 180 185 190
 Asn Trp Tyr Ser Asp Ala Asp Val Pro Ala Ser Ala Arg Gln Glu Gly
 195 200 205
 Cys Gln Asp Ile Ala Thr Gln Leu Ile Ser Asn Met Asp Ile Asp Val
 210 215 220
 Ile Leu Gly Gly Gly Arg Lys Tyr Met Phe Pro Met Gly Thr Pro Asp
 225 230 235 240
 Pro Glu Tyr Pro Asp Asp Tyr Ser Gln Gly Gly Thr Arg Leu Asp Gly
 245 250 255
 Lys Asn Leu Val Gln Glu Trp Leu Ala Lys His Gln Gly Ala Arg Tyr
 260 265 270
 Val Trp Asn Arg Thr Glu Leu Met Gln Ala Ser Leu Asp Pro Ser Val
 275 280 285
 Thr His Leu Met Gly Leu Phe Glu Pro Gly Asp Met Lys Tyr Glu Ile
 290 295 300
 His Arg Asp Ser Thr Leu Asp Pro Ser Leu Met Glu Met Thr Glu Ala
 305 310 315 320
 Ala Leu Arg Leu Leu Ser Arg Asn Pro Arg Gly Phe Phe Leu Phe Val
 325 330 335
 Glu Gly Gly Arg Ile Asp His Gly His His Glu Ser Arg Ala Tyr Arg
 340 345 350
 Ala Leu Thr Glu Thr Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg Ala Gly
 355 360 365
 Gln Leu Thr Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Leu Val Thr Ala Asp His
 370 375 380
 Ser His Val Phe Ser Phe Gly Gly Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile
 385 390 395 400
 Phe Gly Leu Ala Pro Gly Lys Ala Arg Asp Arg Lys Ala Tyr Thr Val
 405 410 415
 Leu Leu Tyr Gly Asn Gly Pro Gly Tyr Val Leu Lys Asp Gly Ala Arg
 420 425 430
 Pro Asp Val Thr Glu Ser Glu Ser Gly Ser Pro Glu Tyr Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser Ala Val Pro Leu Asp Gly Glu Thr His Ala Gly Glu Asp Val Ala
 450 455 460
 Val Phe Ala Arg Gly Pro Gln Ala His Leu Val His Gly Val Gln Glu
 465 470 475 480
 Gln Thr Phe Ile Ala His Val Met Ala Phe Ala Ala Cys Leu Glu Pro
 485 490 495
 Tyr Thr Ala Cys Asp Leu Ala Pro Ser Ala Gly Thr Thr Asp Ala Ala
 500 505 510
 His Pro Gly Pro Met Glu Gly Ile Arg Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu
 515 520 525
 Pro Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn
 530 535 540
 Ala Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu Gln Glu Ala Gln Ala Leu Ala
 545 550 555 560
 Glu Val Leu Asp Leu Gln Asp Arg Glu Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys
 565 570 575
 Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp
 580 585 590
 Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys
 595 600 605
 Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro Cys Ser Arg Thr
 610 615 620

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 684 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 20:

ES 2 288 770 T3

	Met	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Leu	Ser	Cys	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro
	1				5					10					15	
	Ala	Thr	Arg	Gly	Ala	Gln	Met	Gly	Leu	Ala	Met	Ser	Ile	Glu	Asn	Asn
				20					25					30		
5	Ile	Leu	Ile	Gly	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Leu	Glu	Glu	Gly	Thr	Ala
			35					40					45			
	Gly	Glu	Gln	Leu	His	Arg	Ala	Ile	Ser	Arg	Tyr	Ala	Ala	Val	Pro	Gly
		50					55					60				
	Thr	Leu	Ala	Tyr	Thr	Asp	Val	His	Thr	Glu	Leu	Glu	Val	Thr	Tyr	Lys
	65					70					75				80	
10	Glu	Phe	Leu	Asp	Val	Thr	Cys	Arg	Leu	Ala	Glu	Ala	Met	Lys	Asn	Tyr
				85						90				95		
	Gly	Leu	Gly	Leu	Gln	His	Thr	Ile	Ser	Val	Cys	Ser	Glu	Asn	Cys	Val
				100					105					110		
15	Gln	Phe	Phe	Met	Pro	Ile	Cys	Ala	Ala	Leu	Tyr	Val	Gly	Val	Ala	Thr
			115					120					125			
	Ala	Pro	Thr	Asn	Asp	Ile	Tyr	Asn	Glu	Arg	Glu	Leu	Tyr	Asn	Ser	Leu
		130					135				140					
	Ser	Ile	Ser	Gln	Pro	Thr	Val	Val	Phe	Thr	Ser	Arg	Asn	Ser	Leu	Gln
	145					150					155				160	
20	Lys	Ile	Leu	Gly	Val	Gln	Ser	Arg	Leu	Pro	Ile	Ile	Lys	Lys	Ile	Ile
				165						170					175	
	Ile	Leu	Asp	Gly	Lys	Lys	Asp	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Gln	Ser	Met	Gln	Ser
			180						185					190		
	Phe	Met	Lys	Glu	His	Val	Pro	Ala	Asn	Phe	Asn	Val	Ser	Ala	Phe	Lys
		195						200					205			
25	Pro	Leu	Ser	Phe	Asp	Leu	Asp	Arg	Val	Ala	Cys	Ile	Met	Asn	Ser	Ser
		210					215					220				
	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Pro	Lys	Gly	Val	Pro	Ile	Ser	His	Arg	Asn	Thr
	225					230					235				240	
	Ile	Tyr	Arg	Phe	Ser	His	Cys	Arg	Asp	Pro	Val	Phe	Gly	Asn	Gln	Ile
				245						250				255		
30	Ile	Pro	Asp	Thr	Thr	Ile	Leu	Cys	Ala	Val	Pro	Phe	His	His	Ala	Phe
			260						265					270		
	Gly	Thr	Phe	Thr	Asn	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ile	Cys	Gly	Phe	His	Val	Val
		275						280				285				
35	Leu	Met	Tyr	Arg	Phe	Asn	Glu	His	Leu	Phe	Leu	Gln	Thr	Leu	Gln	Asp
		290					295					300				
	Tyr	Lys	Cys	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu	Val	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Phe	Leu
	305					310					315				320	
	Ala	Lys	Asn	Pro	Leu	Val	Asp	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Glu
				325						330				335		

5 Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile Ala
 340 345 350
 Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr
 355 360 365
 10 Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys Leu
 370 375 380
 Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu Asp
 385 390 395 400
 15 Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile Cys
 405 410 415
 Phe Lys Gly Pro Met Ile Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu Ala
 420 425 430
 Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp Ile
 435 440 445
 20 Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Tyr Gln Val Pro Ala Glu Leu Glu
 465 470 475 480
 Ala Leu Leu Leu Gln His Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala Gly
 485 490 495
 25 Val Pro Asp Glu Val Ala Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val Leu
 500 505 510
 Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val Ala
 515 520 525
 Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe Val
 530 535 540
 30 Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys Ile
 545 550 555 560
 Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ala
 565 570 575
 Lys Leu Pro Met Glu Gly Ile Arg Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu Pro
 580 585 590
 Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn Ala
 595 600 605
 35 Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu Gln Glu Ala Gln Ala Leu Ala Glu
 610 615 620
 Val Leu Asp Leu Gln Asp Arg Glu Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys Val
 625 630 635 640
 Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro
 645 650 655
 40 Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg
 660 665 670
 Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro Cys Ser Arg Thr
 675 680

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 21:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 37 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 21:

GGGCTCGGCG GTCCTGCAGG GCCAAGCCCA TCTGGGC

37

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 22:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 20 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla

ES 2 288 770 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 22:

TAATACGACT CACTATAGGG

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 23:

CTGCAGGACC GCGAGCCC

18

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 24:

GTCGACGGCG CTATTCAG

18

LISTADO DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL

(i) SOLICITANTE: Merck & Co., Inc.

(ii) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: REGIÓN C-TERMINAL DE PROTEÍNA DE TRANSCRITO RELACIONADO CON AGUTÍ (ART)

(viii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 24

(ix) DIRECCIÓN POSTAL:

(A) REMITENTE: Merck & Co., Inc.

(B) CALLE: P.O. Box 2000, 126 E. Lincoln Ave.

(C) CIUDAD: Rahway

(D) ESTADO: NJ

(E) PAÍS: EE.UU.

(F) CÓDIGO POSTAL: 07065-0900

(x) FORMA DE LECTURA INFORMÁTICA

(A) TIPO DE MEDIO: disquete

- (B) ORDENADOR: compatible con IBM
(C) SISTEMA OPERATIVO: Windows
(D) SOFTWARE: FastSEQ para Windows versión 2.0b

(xi) DATOS DE LA SOLICITUD ACTUAL:

- (A) NÚMERO DE SOLICITUD:
(B) FECHA DE PRESENTACIÓN:
(C) CLASIFICACIÓN:

(xii) DATOS DE LA SOLICITUD ANTERIOR:

- (A) NÚMERO DE SOLICITUD: 60/069.747
(B) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16 de diciembre de 1997

(viii) INFORMACIÓN DE REPRESENTANTE/AGENTE:

- (D) NOMBRE: Coppola, Joseph A.
(E) NÚMERO DE REGISTRO: 38.413
(F) REFERENCIA/NÚMERO DE EXPEDIENTE: 20146 PCT

(ix) INFORMACIÓN DE TELECOMUNICACIONES:

- (C) TELÉFONO: 732-594-6734
(D) TELEFAX: 732-594-4720
(E) TÉLEX:

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 1:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 118 aminoácidos
(B) TIPO: aminoácido
(C) TIPO DE CADENA: sencilla
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 1:

Met Asn Ile Phe Tyr Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Phe Val Gln Gly
1 5 10 15
Leu Glu His Thr His Arg Arg Gly Ser Leu Val Lys Arg Ser Ser Leu

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 2:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 120 aminoácidos

ES 2 288 770 T3

- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 2:

```

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 121 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 3:

```

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 654 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

ES 2 288 770 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 4:

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

ES 2 288 770 T3

Glu Gly Cys Gln Asp Ile Ala Thr Gln Leu Ile Ser Asn Met Asp Ile
 325 330 335
 Asp Val Ile Leu Gly Gly Gly Arg Lys Tyr Met Phe Pro Met Gly Thr
 340 345 350
 Pro Asp Pro Glu Tyr Pro Asp Asp Tyr Ser Gln Gly Gly Thr Arg Leu
 355 360 365
 Asp Gly Lys Asn Leu Val Gln Glu Trp Leu Ala Lys His Gln Gly Ala
 370 375 380
 Arg Tyr Val Trp Asn Arg Thr Glu Leu Met Gln Ala Ser Leu Asp Pro
 385 390 395 400
 Ser Val Thr His Leu Met Gly Leu Phe Glu Pro Gly Asp Met Lys Tyr
 405 410 415
 Glu Ile His Arg Asp Ser Thr Leu Asp Pro Ser Leu Met Glu Met Thr
 420 425 430
 Glu Ala Ala Leu Arg Leu Leu Ser Arg Asn Pro Arg Gly Phe Phe Leu
 435 440 445
 Phe Val Glu Gly Gly Arg Ile Asp His Gly His His Glu Ser Arg Ala
 450 455 460
 Tyr Arg Ala Leu Thr Glu Thr Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg
 465 470 475 480
 Ala Gly Gln Leu Thr Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Leu Val Thr Ala
 485 490 495
 Asp His Ser His Val Phe Ser Phe Gly Tyr Pro Leu Arg Gly Ser
 500 505 510
 Ser Ile Phe Gly Leu Ala Pro Gly Lys Ala Arg Asp Arg Lys Ala Tyr
 515 520 525
 Thr Val Leu Leu Tyr Gly Asn Gly Pro Gly Tyr Val Leu Lys Asp Gly
 530 535 540
 Ala Arg Pro Asp Val Thr Glu Ser Glu Ser Gly Ser Pro Glu Tyr Arg
 545 550 555 560
 Gln Gln Ser Ala Val Pro Leu Asp Gly Glu Thr His Ala Gly Glu Asp
 565 570 575
 Val Ala Val Phe Ala Arg Gly Pro Gln Ala His Leu Val His Gly Val
 580 585 590
 Gln Glu Gln Thr Phe Ile Ala His Val Met Ala Phe Ala Ala Cys Leu
 595 600 605
 Glu Pro Tyr Thr Ala Cys Asp Leu Ala Pro Ser Ala Gly Thr Thr Asp
 610 615 620
 Ala Ala His Pro Gly Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu
 625 630 635 640
 Glu Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp His His His His His
 645 650

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 5:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 715 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 5:

ES 2 288 770 T3

Met Leu Thr Ala Ala Leu Leu Ser Cys Ala Leu Leu Leu Ala Leu Pro
 1 5 10 15
 Ala Thr Arg Gly Ala Gln Met Gly Leu Ala Pro Met Glu Gly Ile Arg
 20 25 30
 Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu Pro Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg
 35 40 45
 Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn Ala Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu

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

ES 2 288 770 T3

5 Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala
 305 310 315 320
 Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn
 325 330 335
 10 Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg
 340 345 350
 Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn
 355 360 365
 15 Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu Cys Ala Val Pro Phe His His
 370 375 380
 Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His
 385 390 395 400
 Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu
 405 410 415
 20 Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala
 420 425 430
 Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu
 435 440 445
 His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu
 450 455 460
 25 Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly
 465 470 475 480
 Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe
 485 490 495
 Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val
 500 505 510
 30 Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu
 515 520 525
 Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro
 530 535 540
 Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly
 545 550 555 560
 Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg
 565 570 575
 35 Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu
 580 585 590
 Leu Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val
 595 600 605
 Ala Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val
 610 615 620
 40 Val Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr
 625 630 635 640
 Val Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu
 645 650 655
 Phe Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg
 660 665 670
 45 Lys Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser
 675 680 685
 Lys Ala Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
 690 695 700
 50 Asn Ser Ala Val Asp His His His His His
 705 710 715

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 6:

- 55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 (A) LONGITUD: 83 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 60 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 (D) TOPOLOGÍA: lineal
 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 6:

[illegible]

15 (2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 7:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 57 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 7:

30	Leu	Gln	Asp	Arg	Glu	Pro	Arg	Ser	Ser	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His
	1				5					10					15	
	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr
				20					25					30		
	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly
			35					40					45			
35	Thr	Ala	Met	Asn	Pro	Cys	Ser	Arg	Thr							
	50						55									

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 8:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 83 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 8:

[illegible]

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 9:

ES 2 288 770 T3

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 57 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 9:

```

Pro Gln Asn Arg Glu Ser Arg Ser Pro Arg Arg Cys Val Arg Leu His
 1      5      10      15
Glu Ser Cys Leu Gly Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr
 20      25      30
Cys Tyr Cys Arg Phe Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly
 35      40      45
Thr Ala Met Asn Leu Cys Ser Arg Thr
 50      55
  
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 118 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 10:

```

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 113 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 11:

[illegible]

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 12:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 117 aminoácidos
 - (B) TIPO: aminoácido
 - (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 12:

[illegible]

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 13:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 620 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido
- (xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 13:

ES 2 288 770 T3

	Met	Leu	Thr	Ala	Met	Leu	Leu	Ser	Cys	Val	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro
	1				5					10				15		
	Pro	Thr	Leu	Gly	Val	Gln	Met	Gly	Val	Ala	Pro	Leu	Lys	Gly	Ile	Arg
				20					25					30		
5	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Leu	Phe	Pro	Glu	Phe	Pro	Gly	Leu	Ser	Leu	Asn
			35					40					45			
	Gly	Leu	Lys	Lys	Thr	Asn	Ala	Asp	Arg	Ala	Glu	Glu	Val	Leu	Leu	Gln
		50					55					60				
	Lys	Ala	Glu	Ala	Leu	Ala	Glu	Val	Leu	Asp	Pro	Gln	Asn	Arg	Glu	Ser
	65					70					75				80	
10	Arg	Ser	Pro	Arg	Arg	Cys	Val	Arg	Leu	His	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln
					85					90					95	
	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro	Cys	Ala	Thr	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe
				100					105					110		
	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg	Lys	Leu	Gly	Thr	Ala	Met	Asn	Leu	Cys
			115						120				125			
15	Ser	Arg	Thr	Ile	Ile	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asn	Pro	Asp	Phe	Trp	Asn
		130					135					140				
	Arg	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Gln	Pro	Ala
	145					150					155				160	
	Gln	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile	Ile	Phe	Leu	Gly	Asp	Gly	Met	Gly
				165						170					175	
20	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Arg	Ile	Leu	Lys	Gly	Gln	Lys	Lys	Asp
			180						185					190		
	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Thr	Phe	Leu	Ala	Met	Asp	Arg	Phe	Pro	Tyr	Val
		195						200					205			
	Ala	Leu	Ser	Lys	Thr	Tyr	Ser	Val	Asp	Lys	His	Val	Pro	Asp	Ser	Gly
		210					215					220				
25	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Tyr	Leu	Cys	Gly	Val	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Thr
	225					230						235				240
	Ile	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Arg	Phe	Asn	Gln	Cys	Asn	Thr	Thr	Arg
				245						250					255	
	Gly	Asn	Glu	Val	Ile	Ser	Val	Met	Asn	Arg	Ala	Lys	Lys	Ala	Gly	Lys
			260						265					270		
30	Ser	Val	Gly	Val	Val	Thr	Thr	Thr	Arg	Val	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ala
		275						280					285			
	Gly	Ala	Tyr	Ala	His	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Trp	Tyr	Ser	Asp	Ala	Asp
		290				295						300				
	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Gln	Glu	Gly	Cys	Gln	Asp	Ile	Ala	Thr	Gln
	305					310					315					320
35	Leu	Ile	Ser	Asn	Met	Asp	Ile	Asp	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Arg	Lys
				325					330						335	
	Tyr	Met	Phe	Pro	Met	Gly	Thr	Pro	Asp	Pro	Glu	Tyr	Pro	Asp	Asp	Tyr
			340						345					350		
	Ser	Gln	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp	Gly	Lys	Asn	Leu	Val	Gln	Glu	Trp
			355					360					365			
40	Leu	Ala	Lys	His	Gln	Gly	Ala	Arg	Tyr	Val	Trp	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu
		370				375						380				
	Met	Gln	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Ser	Val	Thr	His	Leu	Met	Gly	Leu	Phe
	385					390					395					400
	Glu	Pro	Gly	Asp	Met	Lys	Tyr	Glu	Ile	His	Arg	Asp	Ser	Thr	Leu	Asp
				405					410					415		
45	Pro	Ser	Leu	Met	Glu	Met	Thr	Glu	Ala	Ala	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg
			420						425					430		
	Asn	Pro	Arg	Gly	Phe	Phe	Leu	Phe	Val	Glu	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	His
			435					440					445			
	Gly	His	His	Glu	Ser	Arg	Ala	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Met
		450					455					460				
50	Phe	Asp	Asp	Ala	Ile	Glu	Arg	Ala	Gly	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Asp
	465					470					475					480
	Thr	Leu	Ser	Leu	Val	Thr	Ala	Asp	His	Ser	His	Val	Phe	Ser	Phe	Gly
				485					490						495	
	Gly	Tyr	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser	Ser	Ile	Phe	Gly	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys
			500						505					510		
55	Ala	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Tyr	Thr	Val	Leu	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Pro
		515						520					525			
	Gly	Tyr	Val	Leu	Lys	Asp	Gly	Ala	Arg	Pro	Asp	Val	Thr	Glu	Ser	Glu
		530					535					540				
	Ser	Gly	Ser	Pro	Glu	Tyr	Arg	Gln	Gln	Ser	Ala	Val	Pro	Leu	Asp	Gly
	545					550					555				560	
60	Glu	Thr	His	Ala	Gly	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Phe	Ala	Arg	Gly	Pro	Gln
				565						570					575	
	Ala	His	Leu	Val	His	Gly	Val	Gln	Glu	Gln	Thr	Phe	Ile	Ala	His	Val
			580						585					590		
	Met	Ala	Phe	Ala	Ala	Cys	Leu	Glu	Pro	Tyr	Thr	Ala	Cys	Asp	Leu	Ala
			595					600					605			
65	Pro	Ser	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Ala	Ala	His	Pro	Gly				
		610					615					620				

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 683 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 14:

```

Met Leu Thr Ala Met Leu Leu Ser Cys Val Leu Leu Leu Ala Leu Pro
1      5      10      15
Pro Thr Leu Gly Val Gln Met Gly Val Ala Pro Leu Lys Gly Ile Arg
20      25      30
Arg Pro Asp Gln Ala Leu Phe Pro Glu Phe Pro Gly Leu Ser Leu Asn
35      40      45
Gly Leu Lys Lys Thr Asn Ala Asp Arg Ala Glu Glu Val Leu Leu Gln
50      55      60
Lys Ala Glu Ala Leu Ala Glu Val Leu Asp Pro Gln Asn Arg Glu Ser
65      70      75      80
Arg Ser Pro Arg Arg Cys Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly Gln
85      90      95
Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe Phe
100      105      110
Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Leu Cys
115      120      125
Ser Arg Thr Met Ser Ile Glu Asn Asn Ile Leu Ile Gly Pro Pro Pro
130      135      140
Tyr Tyr Pro Leu Glu Glu Gly Thr Ala Gly Glu Gln Leu His Arg Ala
145      150      155      160
Ile Ser Arg Tyr Ala Ala Val Pro Gly Thr Leu Ala Tyr Thr Asp Val
165      170      175
His Thr Glu Leu Glu Val Thr Tyr Lys Glu Phe Leu Asp Val Thr Cys
180      185      190
Arg Leu Ala Glu Ala Met Lys Asn Tyr Gly Leu Gly Leu Gln His Thr
195      200      205
Ile Ser Val Cys Ser Glu Asn Cys Val Gln Phe Phe Met Pro Ile Cys
210      215      220
Ala Ala Leu Tyr Val Gly Val Ala Thr Ala Pro Thr Asn Asp Ile Tyr
225      230      235      240
Asn Glu Arg Glu Leu Tyr Asn Ser Leu Ser Ile Ser Gln Pro Thr Val
245      250      255
Val Phe Thr Ser Arg Asn Ser Leu Gln Lys Ile Leu Gly Val Gln Ser
260      265      270
Arg Leu Pro Ile Ile Lys Lys Ile Ile Ile Leu Asp Gly Lys Lys Asp
275      280      285
Tyr Leu Gly Tyr Gln Ser Met Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro
290      295      300
Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp
305      310      315      320
Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys
325      330      335
Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys
340      345      350
Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu
355      360      365
Cys Ala Val Pro Phe His His Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly
370      375      380
Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu
385      390      395      400
His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu
405      410      415
Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp
420      425      430

```

Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro
 435 440 445
 Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro
 450 455 460
 Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val
 465 470 475 480
 Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val
 485 490 495
 Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu
 500 505 510
 Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met
 515 520 525
 Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu
 530 535 540
 Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly
 545 550 555 560
 His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly
 565 570 575
 Tyr Gln Val Pro Pro Ala Glu Leu Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro
 580 585 590
 Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly
 595 600 605
 Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr
 610 615 620
 Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys
 625 630 635 640
 Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe
 645 650 655
 Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala
 660 665 670
 Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys Ala Lys Leu
 675 680

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 605 aminoácidos
 (B) TIPO: aminoácido
 (C) TIPO DE CADENA: sencilla
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 15:

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

ES 2 288 770 T3

	Ser	Arg	Thr	Leu	Val	Pro	Arg	Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ile	Pro	Val	Glu
					85					90					95	
5	Glu	Glu	Asn	Pro	Asp	Phe	Trp	Asn	Arg	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Leu	Gly
				100				105						110		
	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Gln	Pro	Ala	Gln	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn	Leu	Ile
			115					120					125			
	Ile	Phe	Leu	Gly	Asp	Gly	Met	Gly	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Arg
		130					135					140				
10	Ile	Leu	Lys	Gly	Gln	Lys	Lys	Asp	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Thr	Phe	Leu
	145					150					155					160
	Ala	Met	Asp	Arg	Phe	Pro	Tyr	Val	Ala	Leu	Ser	Lys	Thr	Tyr	Ser	Val
					165					170					175	
	Asp	Lys	His	Val	Pro	Asp	Ser	Gly	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala	Tyr	Leu	Cys
				180					185					190		
15	Gly	Val	Lys	Gly	Asn	Phe	Gln	Thr	Ile	Gly	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Arg
			195					200					205			
	Phe	Asn	Gln	Cys	Asn	Thr	Thr	Arg	Gly	Asn	Glu	Val	Ile	Ser	Val	Met
		210					215					220				
20	Asn	Arg	Ala	Lys	Lys	Ala	Gly	Lys	Ser	Val	Gly	Val	Val	Thr	Thr	Thr
	225					230					235					240
	Arg	Val	Gln	His	Ala	Ser	Pro	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ala	His	Thr	Val	Asn
					245					250					255	
	Arg	Asn	Trp	Tyr	Ser	Asp	Ala	Asp	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Arg	Gln	Glu
				260				265						270		
25	Gly	Cys	Gln	Asp	Ile	Ala	Thr	Gln	Leu	Ile	Ser	Asn	Met	Asp	Ile	Asp
			275					280					285			
	Val	Ile	Leu	Gly	Gly	Gly	Arg	Lys	Tyr	Met	Phe	Pro	Met	Gly	Thr	Pro
		290					295					300				
	Asp	Pro	Glu	Tyr	Pro	Asp	Asp	Tyr	Ser	Gln	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Asp
	305					310					315					320
30	Gly	Lys	Asn	Leu	Val	Gln	Glu	Trp	Leu	Ala	Lys	His	Gln	Gly	Ala	Arg
					325					330					335	
	Tyr	Val	Trp	Asn	Arg	Thr	Glu	Leu	Met	Gln	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Ser
				340					345					350		
35	Val	Thr	His	Leu	Met	Gly	Leu	Phe	Glu	Pro	Gly	Asp	Met	Lys	Tyr	Glu
			355					360					365			
	Ile	His	Arg	Asp	Ser	Thr	Leu	Asp	Pro	Ser	Leu	Met	Glu	Met	Thr	Glu
		370					375					380				
	Ala	Ala	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Arg	Asn	Pro	Arg	Gly	Phe	Phe	Leu	Phe
	385					390					395					400
40	Val	Glu	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	His	Gly	His	His	Glu	Ser	Arg	Ala	Tyr
					405					410					415	
	Arg	Ala	Leu	Thr	Glu	Thr	Ile	Met	Phe	Asp	Asp	Ala	Ile	Glu	Arg	Ala
				420					425					430		
	Gly	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Asp	Thr	Leu	Ser	Leu	Val	Thr	Ala	Asp
				435				440					445			
45	His	Ser	His	Val	Phe	Ser	Phe	Gly	Gly	Tyr	Pro	Leu	Arg	Gly	Ser	Ser
		450					455					460				
	Ile	Phe	Gly	Leu	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Tyr	Thr
	465					470					475					480
	Val	Leu	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Pro	Gly	Tyr	Val	Leu	Lys	Asp	Gly	Ala
					485					490					495	
50	Arg	Pro	Asp	Val	Thr	Glu	Ser	Glu	Ser	Gly	Ser	Pro	Glu	Tyr	Arg	Gln
				500					505					510		
	Gln	Ser	Ala	Val	Pro	Leu	Asp	Gly	Glu	Thr	His	Ala	Gly	Glu	Asp	Val
				515				520					525			
55	Ala	Val	Phe	Ala	Arg	Gly	Pro	Gln	Ala	His	Leu	Val	His	Gly	Val	Gln
		530					535					540				
	Glu	Gln	Thr	Phe	Ile	Ala	His	Val	Met	Ala	Phe	Ala	Ala	Cys	Leu	Glu
	545					550					555					560
	Pro	Tyr	Thr	Ala	Cys	Asp	Leu	Ala	Pro	Ser	Ala	Gly	Thr	Thr	Asp	Ala
					565					570					575	
60																
	Ala	His	Pro	Gly	Lys	Leu	Gly	Pro	Glu	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu
				580					585					590		
	Asp	Leu	Asn	Ser	Ala	Val	Asp	His	His	His	His	His	His			
65				595				600						605		

ES 2 288 770 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 666 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 16:

```

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

```

ES 2 288 770 T3

Ser Phe Met Lys Glu His Val Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe
 260 265 270
 Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser
 275 280 285
 Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn
 290 295 300
 Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln
 305 310 315 320
 Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile Leu Cys Ala Val Pro Phe His His Ala
 325 330 335
 Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val
 340 345 350
 Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln
 355 360 365
 Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe
 370 375 380
 Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His
 385 390 395 400
 Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile
 405 410 415
 Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu
 420 425 430
 Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys
 435 440 445
 Leu Gly Ala Val Gly Lys Val Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu
 450 455 460
 Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile
 465 470 475 480
 Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu
 485 490 495
 Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp
 500 505 510
 Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu
 515 520 525
 Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys Gly Tyr Gln Val Pro Ala Glu Leu
 530 535 540
 Glu Ala Leu Leu Leu Gln His Pro Phe Ile Glu Asp Ala Gly Val Ala
 545 550 555 560
 Gly Val Pro Asp Glu Val Ala Gly Asp Leu Pro Gly Ala Val Val Val
 565 570 575
 Leu Lys Glu Gly Lys Ser Ile Thr Glu Lys Glu Ile Gln Asp Tyr Val
 580 585 590
 Ala Gly Gln Val Thr Ser Ser Lys Lys Leu Arg Gly Gly Val Glu Phe
 595 600 605
 Val Lys Glu Val Pro Lys Gly Phe Thr Gly Lys Ile Asp Thr Arg Lys
 610 615 620
 Ile Lys Glu Ile Leu Ile Lys Ala Gln Lys Gly Lys Ser Lys Ser Lys
 625 630 635 640
 Ala Lys Leu Gly Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn
 645 650 655
 Ser Ala Val Asp His His His His His
 660 665

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 621 aminoácidos
- (B) TIPO: aminoácido
- (C) TIPO DE CADENA: sencilla
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 17:

ES 2 288 770 T3

Met Leu Thr Ala Ala Leu Leu Ser Cys Ala Leu Leu Leu Ala Leu Pro
 1 5 10 15
 Ala Thr Arg Gly Ala Gln Met Gly Leu Ala Pro Met Glu Gly Ile Arg
 20 25 30
 Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu Pro Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg
 35 40 45
 Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn Ala Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu
 50 55 60
 Gln Glu Ala Gln Ala Leu Ala Glu Val Leu Asp Leu Gln Asp Arg Glu
 65 70 75 80
 Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly
 85 90 95
 Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe
 100 105 110
 Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Thr Ile Ile Pro Val Glu Glu Glu Asn Pro Asp Phe Trp
 130 135 140
 Asn Arg Gln Ala Ala Glu Ala Leu Gly Ala Ala Lys Lys Leu Gln Pro
 145 150 155 160
 Ala Gln Thr Ala Ala Lys Asn Leu Ile Ile Phe Leu Gly Asp Gly Met
 165 170 175
 Gly Val Ser Thr Val Thr Ala Ala Arg Ile Leu Lys Gly Gln Lys Lys
 180 185 190
 Asp Lys Leu Gly Pro Glu Thr Phe Leu Ala Met Asp Arg Phe Pro Tyr
 195 200 205
 Val Ala Leu Ser Lys Thr Tyr Ser Val Asp Lys His Val Pro Asp Ser
 210 215 220
 Gly Ala Thr Ala Thr Ala Tyr Leu Cys Gly Val Lys Gly Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Thr Ile Gly Leu Ser Ala Ala Ala Arg Phe Asn Gln Cys Asn Thr Thr
 245 250 255
 Arg Gly Asn Glu Val Ile Ser Val Met Asn Arg Ala Lys Lys Ala Gly
 260 265 270
 Lys Ser Val Gly Val Val Thr Thr Thr Arg Val Gln His Ala Ser Pro
 275 280 285
 Ala Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn Arg Asn Trp Tyr Ser Asp Ala
 290 295 300
 Asp Val Pro Ala Ser Ala Arg Gln Glu Gly Cys Gln Asp Ile Ala Thr
 305 310 315 320
 Gln Leu Ile Ser Asn Met Asp Ile Asp Val Ile Leu Gly Gly Gly Arg
 325 330 335
 Lys Tyr Met Phe Pro Met Gly Thr Pro Asp Pro Glu Tyr Pro Asp Asp
 340 345 350
 Tyr Ser Gln Gly Gly Thr Arg Leu Asp Gly Lys Asn Leu Val Gln Glu
 355 360 365

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

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 684 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 18:

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

ES 2 288 770 T3

Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly
 85 90 95
 Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe
 100 105 110
 Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro
 115 120 125
 Cys Ser Arg Thr Met Ser Ile Glu Asn Asn Ile Leu Ile Gly Pro Pro
 130 135 140
 Pro Tyr Tyr Pro Leu Glu Glu Gly Thr Ala Gly Glu Gln Leu His Arg
 145 150 155 160
 Ala Ile Ser Arg Tyr Ala Ala Val Pro Gly Thr Leu Ala Tyr Thr Asp
 165 170 175
 Val His Thr Glu Leu Glu Val Thr Tyr Lys Glu Phe Leu Asp Val Thr
 180 185 190
 Cys Arg Leu Ala Glu Ala Met Lys Asn Tyr Gly Leu Gly Leu Gln His
 195 200 205
 Thr Ile Ser Val Cys Ser Glu Asn Cys Val Gln Phe Met Pro Ile
 210 215 220
 Cys Ala Ala Leu Tyr Val Gly Val Ala Thr Ala Pro Thr Asn Asp Ile
 225 230 235 240
 Tyr Asn Glu Arg Glu Leu Tyr Asn Ser Leu Ser Ile Ser Gln Pro Thr
 245 250 255
 Val Val Phe Thr Ser Arg Asn Ser Leu Gln Lys Ile Leu Gly Val Gln
 260 265 270
 Ser Arg Leu Pro Ile Ile Lys Lys Ile Ile Ile Leu Asp Gly Lys Lys
 275 280 285
 Asp Tyr Leu Gly Tyr Gln Ser Met Gln Ser Phe Met Lys Glu His Val
 290 295 300
 Pro Ala Asn Phe Asn Val Ser Ala Phe Lys Pro Leu Ser Phe Asp Leu
 305 310 315 320
 Asp Arg Val Ala Cys Ile Met Asn Ser Ser Gly Ser Thr Gly Leu Pro
 325 330 335
 Lys Gly Val Pro Ile Ser His Arg Asn Thr Ile Tyr Arg Phe Ser His
 340 345 350
 Cys Arg Asp Pro Val Phe Gly Asn Gln Ile Ile Pro Asp Thr Thr Ile
 355 360 365
 Leu Cys Ala Val Pro Phe His His Ala Phe Gly Thr Phe Thr Asn Leu
 370 375 380
 Gly Tyr Leu Ile Cys Gly Phe His Val Val Leu Met Tyr Arg Phe Asn
 385 390 395 400
 Glu His Leu Phe Leu Gln Thr Leu Gln Asp Tyr Lys Cys Gln Ser Ala
 405 410 415
 Leu Leu Val Pro Thr Val Leu Ala Phe Leu Ala Lys Asn Pro Leu Val
 420 425 430
 Asp Lys Tyr Asp Leu Ser Asn Leu His Glu Ile Ala Ser Gly Gly Ala
 435 440 445
 Pro Leu Ser Lys Glu Ile Ser Glu Ile Ala Ala Lys Arg Phe Lys Leu
 450 455 460
 Pro Gly Ile Arg Gln Gly Tyr Gly Leu Thr Glu Thr Thr Cys Ala Ile
 465 470 475 480
 Val Ile Thr Ala Glu Gly Glu Phe Lys Leu Gly Ala Val Gly Lys Val
 485 490 495
 Val Pro Phe Tyr Ser Leu Lys Val Leu Asp Leu Asn Thr Gly Lys Lys
 500 505 510
 Leu Gly Pro Asn Glu Arg Gly Glu Ile Cys Phe Lys Gly Pro Met Ile
 515 520 525
 Met Lys Gly Tyr Ile Asn Asn Pro Glu Ala Thr Arg Glu Leu Ile Asp
 530 535 540
 Glu Glu Gly Trp Ile His Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Phe Asp Glu Asp
 545 550 555 560
 Gly His Val Tyr Ile Val Asp Arg Leu Lys Ser Leu Ile Lys Tyr Lys
 565 570 575

ES 2 288 770 T3

	Gly	Tyr	Gln	Val	Pro	Pro	Ala	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Leu	Gln	His
				580					585					590		
	Pro	Phe	Ile	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ala	Gly	Val	Pro	Asp	Glu	Val	Ala
			595					600					605			
5	Gly	Asp	Leu	Pro	Gly	Ala	Val	Val	Val	Leu	Lys	Glu	Gly	Lys	Ser	Ile
		610					615					620				
	Thr	Glu	Lys	Glu	Ile	Gln	Asp	Tyr	Val	Ala	Gly	Gln	Val	Thr	Ser	Ser
	625					630					635					640
10	Lys	Lys	Leu	Arg	Gly	Gly	Val	Glu	Phe	Val	Lys	Glu	Val	Pro	Lys	Gly
					645				650					655		
	Phe	Thr	Gly	Lys	Ile	Asp	Thr	Arg	Lys	Ile	Lys	Glu	Ile	Leu	Ile	Lys
			660					665						670		
	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys	Ser	Lys	Ser	Lys	Ala	Lys	Leu				
			675					680								

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 621 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 19:

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

ES 2 288 770 T3

Val Gln His Ala Ser Pro Ala Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
 180 185 190
 Asn Trp Tyr Ser Asp Ala Asp Val Pro Ala Ser Ala Arg Gln Glu Gly
 195 200 205
 Cys Gln Asp Ile Ala Thr Gln Leu Ile Ser Asn Met Asp Ile Asp Val
 210 215 220
 Ile Leu Gly Gly Gly Arg Lys Tyr Met Phe Pro Met Gly Thr Pro Asp
 225 230 235 240
 Pro Glu Tyr Pro Asp Asp Tyr Ser Gln Gly Gly Thr Arg Leu Asp Gly
 245 250 255
 Lys Asn Leu Val Gln Glu Trp Leu Ala Lys His Gln Gly Ala Arg Tyr
 260 265 270
 Val Trp Asn Arg Thr Glu Leu Met Gln Ala Ser Leu Asp Pro Ser Val
 275 280 285
 Thr His Leu Met Gly Leu Phe Glu Pro Gly Asp Met Lys Tyr Glu Ile
 290 295 300
 His Arg Asp Ser Thr Leu Asp Pro Ser Leu Met Glu Met Thr Glu Ala
 305 310 315 320
 Ala Leu Arg Leu Leu Ser Arg Asn Pro Arg Gly Phe Phe Leu Phe Val
 325 330 335
 Glu Gly Gly Arg Ile Asp His Gly His His Glu Ser Arg Ala Tyr Arg
 340 345 350
 Ala Leu Thr Glu Thr Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg Ala Gly
 355 360 365
 Gln Leu Thr Ser Glu Glu Asp Thr Leu Ser Leu Val Thr Ala Asp His
 370 375 380
 Ser His Val Phe Ser Phe Gly Gly Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile
 385 390 395 400
 Phe Gly Leu Ala Pro Gly Lys Ala Arg Asp Arg Lys Ala Tyr Thr Val
 405 410 415
 Leu Leu Tyr Gly Asn Gly Pro Gly Tyr Val Leu Lys Asp Gly Ala Arg
 420 425 430
 Pro Asp Val Thr Glu Ser Glu Ser Gly Ser Pro Glu Tyr Arg Gln Gln
 435 440 445
 Ser Ala Val Pro Leu Asp Gly Glu Thr His Ala Gly Glu Asp Val Ala
 450 455 460
 Val Phe Ala Arg Gly Pro Gln Ala His Leu Val His Gly Val Gln Glu
 465 470 475 480
 Gln Thr Phe Ile Ala His Val Met Ala Phe Ala Ala Cys Leu Glu Pro
 485 490 495
 Tyr Thr Ala Cys Asp Leu Ala Pro Ser Ala Gly Thr Thr Asp Ala Ala
 500 505 510
 His Pro Gly Pro Met Glu Gly Ile Arg Arg Pro Asp Gln Ala Leu Leu
 515 520 525
 Pro Glu Leu Pro Gly Leu Gly Leu Arg Ala Pro Leu Lys Lys Thr Asn
 530 535 540
 Ala Glu Gln Ala Glu Glu Asp Leu Leu Gln Glu Ala Gln Ala Leu Ala
 545 550 555 560
 Glu Val Leu Asp Leu Gln Asp Arg Glu Pro Arg Ser Ser Arg Arg Cys
 565 570 575
 Val Arg Leu His Glu Ser Cys Leu Gly Gln Gln Val Pro Cys Cys Asp
 580 585 590
 Pro Cys Ala Thr Cys Tyr Cys Arg Phe Phe Asn Ala Phe Cys Tyr Cys
 595 600 605
 Arg Lys Leu Gly Thr Ala Met Asn Pro Cys Ser Arg Thr
 610 615 620

55

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

60

(A) LONGITUD: 684 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

65

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: péptido

ES 2 288 770 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 20:

	Met	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Leu	Ser	Cys	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro
5	1				5					10					15	
	Ala	Thr	Arg	Gly	Ala	Gln	Met	Gly	Leu	Ala	Met	Ser	Ile	Glu	Asn	Asn
				20				25						30		
	Ile	Leu	Ile	Gly	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Leu	Glu	Glu	Gly	Thr	Ala
			35					40					45			
10	Gly	Glu	Gln	Leu	His	Arg	Ala	Ile	Ser	Arg	Tyr	Ala	Ala	Val	Pro	Gly
	50						55					60				
	Thr	Leu	Ala	Tyr	Thr	Asp	Val	His	Thr	Glu	Leu	Glu	Val	Thr	Tyr	Lys
	65					70					75				80	
	Glu	Phe	Leu	Asp	Val	Thr	Cys	Arg	Leu	Ala	Glu	Ala	Met	Lys	Asn	Tyr
				85						90				95		
15	Gly	Leu	Gly	Leu	Gln	His	Thr	Ile	Ser	Val	Cys	Ser	Glu	Asn	Cys	Val
				100					105					110		
	Gln	Phe	Phe	Met	Pro	Ile	Cys	Ala	Ala	Leu	Tyr	Val	Gly	Val	Ala	Thr
			115					120					125			
	Ala	Pro	Thr	Asn	Asp	Ile	Tyr	Asn	Glu	Arg	Glu	Leu	Tyr	Asn	Ser	Leu
20		130				135					140					
	Ser	Ile	Ser	Gln	Pro	Thr	Val	Val	Phe	Thr	Ser	Arg	Asn	Ser	Leu	Gln
	145				150					155					160	
	Lys	Ile	Leu	Gly	Val	Gln	Ser	Arg	Leu	Pro	Ile	Ile	Lys	Lys	Ile	Ile
				165					170						175	
25	Ile	Leu	Asp	Gly	Lys	Lys	Asp	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Gln	Ser	Met	Gln	Ser
			180						185					190		
	Phe	Met	Lys	Glu	His	Val	Pro	Ala	Asn	Phe	Asn	Val	Ser	Ala	Phe	Lys
			195					200					205			
	Pro	Leu	Ser	Phe	Asp	Leu	Asp	Arg	Val	Ala	Cys	Ile	Met	Asn	Ser	Ser
		210				215						220				
30	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Pro	Lys	Gly	Val	Pro	Ile	Ser	His	Arg	Asn	Thr
	225				230					235					240	
	Ile	Tyr	Arg	Phe	Ser	His	Cys	Arg	Asp	Pro	Val	Phe	Gly	Asn	Gln	Ile
				245					250					255		
	Ile	Pro	Asp	Thr	Thr	Ile	Leu	Cys	Ala	Val	Pro	Phe	His	His	Ala	Phe
			260						265					270		
35	Gly	Thr	Phe	Thr	Asn	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ile	Cys	Gly	Phe	His	Val	Val
		275					280					285				
	Leu	Met	Tyr	Arg	Phe	Asn	Glu	His	Leu	Phe	Leu	Gln	Thr	Leu	Gln	Asp
		290				295					300					
40	Tyr	Lys	Cys	Gln	Ser	Ala	Leu	Leu	Val	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Phe	Leu
	305					310				315					320	
	Ala	Lys	Asn	Pro	Leu	Val	Asp	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ser	Asn	Leu	His	Glu
				325						330				335		

	Ile	Ala	Ser	Gly	Gly	Ala	Pro	Leu	Ser	Lys	Glu	Ile	Ser	Glu	Ile	Ala
				340					345					350		
5	Ala	Lys	Arg	Phe	Lys	Leu	Pro	Gly	Ile	Arg	Gln	Gly	Tyr	Gly	Leu	Thr
			355					360					365			
	Glu	Thr	Thr	Cys	Ala	Ile	Val	Ile	Thr	Ala	Glu	Gly	Glu	Phe	Lys	Leu
			370				375					380				
	Gly	Ala	Val	Gly	Lys	Val	Val	Pro	Phe	Tyr	Ser	Leu	Lys	Val	Leu	Asp
	385					390					395					400
10	Leu	Asn	Thr	Gly	Lys	Lys	Leu	Gly	Pro	Asn	Glu	Arg	Gly	Glu	Ile	Cys
				405						410					415	
	Phe	Lys	Gly	Pro	Met	Ile	Met	Lys	Gly	Tyr	Ile	Asn	Asn	Pro	Glu	Ala
				420					425					430		
	Thr	Arg	Glu	Leu	Ile	Asp	Glu	Glu	Gly	Trp	Ile	His	Ser	Gly	Asp	Ile
			435					440					445			
15	Gly	Tyr	Phe	Asp	Glu	Asp	Gly	His	Val	Tyr	Ile	Val	Asp	Arg	Leu	Lys
			450				455					460				
	Ser	Leu	Ile	Lys	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Gln	Val	Pro	Pro	Ala	Glu	Leu	Glu
	465					470					475					480
	Ala	Leu	Leu	Leu	Gln	His	Pro	Phe	Ile	Glu	Asp	Ala	Gly	Val	Ala	Gly
				485						490					495	
20	Val	Pro	Asp	Glu	Val	Ala	Gly	Asp	Leu	Pro	Gly	Ala	Val	Val	Val	Leu
				500					505					510		
	Lys	Glu	Gly	Lys	Ser	Ile	Thr	Glu	Lys	Glu	Ile	Gln	Asp	Tyr	Val	Ala
			515					520					525			
25	Gly	Gln	Val	Thr	Ser	Ser	Lys	Lys	Leu	Arg	Gly	Gly	Val	Glu	Phe	Val
			530				535					540				
	Lys	Glu	Val	Pro	Lys	Gly	Phe	Thr	Gly	Lys	Ile	Asp	Thr	Arg	Lys	Ile
	545					550					555					560
	Lys	Glu	Ile	Leu	Ile	Lys	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys	Ser	Lys	Ser	Lys	Ala
				565						570					575	
30	Lys	Leu	Pro	Met	Glu	Gly	Ile	Arg	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Leu	Leu	Pro
				580					585					590		
	Glu	Leu	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Ala	Pro	Leu	Lys	Lys	Thr	Asn	Ala
			595					600					605			
	Glu	Gln	Ala	Glu	Glu	Asp	Leu	Gln	Glu	Ala	Gln	Ala	Leu	Ala	Glu	
			610				615					620				
35	Val	Leu	Asp	Leu	Gln	Asp	Arg	Glu	Pro	Arg	Ser	Ser	Arg	Arg	Cys	Val
	625					630					635					640
	Arg	Leu	His	Glu	Ser	Cys	Leu	Gly	Gln	Gln	Val	Pro	Cys	Cys	Asp	Pro
				645						650					655	
	Cys	Ala	Thr	Cys	Tyr	Cys	Arg	Phe	Phe	Asn	Ala	Phe	Cys	Tyr	Cys	Arg
				660												

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 21:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 37 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: sencilla
(D) TOPOLOGÍA: lineal

- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

- (xii) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 21:

GGGCTCGGCG GTCCTGCAGG GCCAAGCCCA TCTGGGC

37

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 22:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 20 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: sencilla

ES 2 288 770 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 22:

TAATACGACT CACTATAGGG

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 23:

CTGCAGGACC GCGAGCCC

18

(2) INFORMACIÓN PARA LA ID SEC N° 24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE SECUENCIA: ID SEC N° 24:

GTCGACGGCG CTATTCAG

18