

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808855-1 A2



* B R P I O 8 0 8 8 5 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 04/03/2008
(43) Data da Publicação: 09/09/2014
(RPI 2279)

(51) Int.Cl.:
G06F 19/00
C40B 50/02
C12Q 1/68

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE BIBLIOTECAS DE PEPTÍDEOS E USO DO MESMO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2007 DE 10 2007 011 912.9

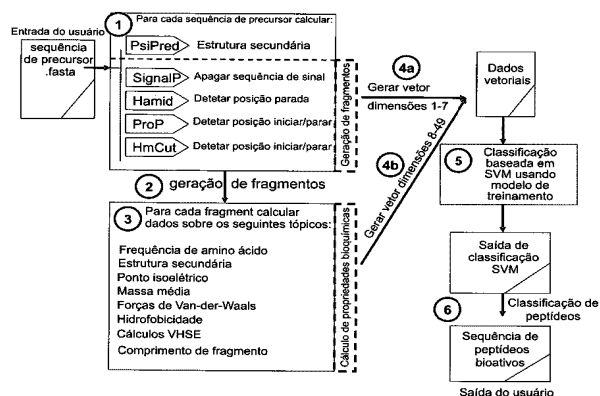
(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

(72) Inventor(es): Eva Jung, Manfred Hendlich

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008001687 de 04/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/110282 de 18/09/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE BIBLIOTECAS DE PEPTÍDEOS E USO DO MESMO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um campo da bioquímica computacional e projeto assistido por computador de peptídeos bioativos. Ele combina métodos usados na análise de sequência biológica, mineração de dados bioinformáticos, representação da informação e algoritmos de classificação usando aprendizado supervisionado. Além disso, ela se refere ao projeto de bibliotecas de peptídeos e ao uso de peptídeos bioativos para pesquisa biomédica.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um objetivo principal da descoberta de fármacos atualmente é o de identificar moléculas biologicamente ativas que tenham utilidade clínica prática. Muitos, se não todos os peptídeos biologicamente ativos (p. ex. hormônios peptídicos) têm efeitos profundos ambos na saúde e na doença, tanto devido a papéis de estimulação do crescimento, papéis inibidores do crescimento, ou da regulação de vias metabólicas críticas.

Hormônios peptídicos são produzidos como precursores em diferentes tipos de células e órgãos, tais como glândulas, neurônios, intestino, cérebro, etc. Hormônios peptídicos são inicialmente sintetizados como precursores maiores, ou pró-hormônios, e podem adquirir uma série de modificações pós-translacionais durante o transporte através das pilhas de ER e pilhas de Golgi. Eles são processados e transportados ao seu destino final para agir como substâncias ativas (primeiros mensageiros) para acionar uma resposta celular através da ligação a um receptor da superfície celular.

Hormônios peptídicos são mensageiros-chave em muitos processos fisiológicos incluindo a regulação da produção; crescimento; metabolismo de água e sal; controle da temperatura; controle cardiovascular, gastrointestinal, e respiratório; comportamento; memória; e estados afetivos.

Hormônios peptídicos desempenham um papel chave em processos fisiológicos que são relevantes a muitas áreas de pesquisa biomédica, tal como diabetes (Insulina), regulação da pressão sanguínea (angiotensina),

anemia (eritropoietina- α), esclerose múltipla (Interferon- β), obesidade (leptina) e outros.

Portanto, novos peptídeos bioativos têm o potencial de serem empregados como polipeptídeos terapêuticos, alvos para intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes (por exemplo desorfânização de GPCR órfãos) ou biomarcadores para monitorar doenças.

Bibliotecas de peptídeos foram usadas com êxito para identificar peptídeos bioativos, incluindo peptídeos antimicrobiais, agonistas e antagonistas de receptor, ligantes para receptores da superfície celular, inibidores de proteína quinase e substratos, epitopos da célula T, peptídeos que se ligam a moléculas MHC e mimótopos de peptídeos dos locais de ligação do receptor. Bibliotecas de peptídeos podem ser categorizadas de acordo com sua origem em bibliotecas baseadas em genes e sintéticas (Falciani et al., 2005).

Em bibliotecas baseadas em genes, as posições combinatórias dentro dos polipetídios são introduzidas no nível do DNA que codifica a sequência do polipeptídeo alvo para introduzir diversidade. Em contraste com as bibliotecas baseadas em genes, bibliotecas sintéticas adquirem sua diversidade ao nível da síntese química.

Muitas bibliotecas de peptídeos são baseadas em uma estrutura (scaffold) ou empregam uma abordagem combinatorial aleatória para gerar estruturas primárias de polipeptídeo diferentes.

A desvantagem de ambas as abordagens é que a combinação dos 20 aminoácidos que ocorrem naturalmente permite a construção de polipeptídeos que são mais variáveis e contam para um grande número de estruturas diferentes. Para dar um exemplo de quão diferentemente podem ser obtidas estruturas, considere as 160 000 diferentes possibilidades de estrutura primária para um peptídeo contendo somente 4 aminoácidos.

Houve uma necessidade de fornecer um método acurado e de alta velocidade para reduzir significativamente o número potencial de estruturas em uma biblioteca de peptídeos, para permitir o processamento de grandes quantidades de dados e para distinguir entre peptídeos que possu-

em uma atividade *in vivo* e peptídeos que não possuem uma atividade *in vivo*.

O objetivo da presente invenção soluciona o problema da técnica anterior. A presente invenção refere-se a um método para construir novas bibliotecas de hormônios peptídicos bioativos, usando uma estratégia de bioinformática. Um algoritmo para máquina de suporte vetorial (SVM) é usado para identificar os polipeptídeos bioativos. Este método permite a descoberta de hormônios peptídicos bioativos potenciais *in silico* procurando o proteoma humano, levando a vantagem das características da proteína conservada, e motivos breves presentes em precursores de hormônios peptídicos. Enquanto essas características são comuns a hormônios peptídicos e são responsáveis por sua maturação, surpreendentemente há muito pouca similaridade de sequência entre precursores do hormônio peptídico que permitiriam uma procura de base de dados a nível da própria sequência de proteína (p. ex. BLAST, FASTA). Entretanto, combinações das características de proteína coocorrente e motivos para modificações pós-translacionais em precursores de hormônio peptídico (p. ex. sequência de proteínas curtas de precursor, peptídeo de sinal, ligações de dissulfeto, locais de amidação, locais de sulfatação, locais de glicosilação, etc) podem ser usados para descobrir novos hormônios peptídicos com uma alta especificidade.

20 RESUMO DA INVENÇÃO

Um assunto da presente invenção refere-se a um método de identificação de peptídeos bioativos usando um algoritmo baseado na máquina de suporte vetorial binário (SVM) em um sistema à base de computador, onde:

25 a) um algoritmo SVM é treinado para aprender a distinguir entre peptídeos bioativos e não-bioativos, o referido treino compreendendo as etapas de:

a₁) geração de vetores com 49 dimensões, cada dimensão resultando do cálculo de um valor de um descritor molecular para um conjunto de peptídeos rotulados de bioativos conhecidos e rotulados de não-bioativos conhecidos, onde os rótulos indicam se o peptídeo é, respectivamente, bioativo ou não-bioativo;

a₂) transferência dos dados do vetor gerados na etapa a₁) ao algoritmo à base de SVM, sendo que o referido algoritmo calcula o hiperplano ótimo que separa os vetores correspondentes aos peptídeos bioativos e os peptídeos não-bioativos, respectivamente;

5 b) sequências de proteína são fornecidas a partir de uma base de dado de uma proteína humana publicamente disponível;

c) estrutura secundária e locais de clivagem em uma sequência de proteínas fornecida na etapa b) são previstas usando métodos computacionais; um conjunto de 7 descritores moleculares é calculado baseado na referida etapa de previsão resultando na geração de fragmentos de peptídeo;

10 d) é calculado um conjunto de 42 descritores moleculares correspondendo às propriedades físico-químicas dos fragmentos de peptídeos gerados na etapa c);

e) os valores calculados da etapa c) são transformados em valores em escala entre 0 e 1 para gerar as dimensões de 1 até 7 de um vetor de 49 dimensões para cada fragmento de peptídeo, e os valores calculados da etapa d) são transformados em valores em escala entre 0 e 1 para gerar as dimensões de 8 até 49 do referido vetor para cada fragmento de peptídeo;

f) os vetores gerados na etapa e) são apresentados ao algoritmo SVM treinado da etapa a) para medir a distância de cada vetor para o hiperplano calculado na etapa a₂); e

g) cada fragmento de peptídeo é classificado como peptídeo bioativo ou peptídeo não-bioativo, de acordo com a distância medida na etapa f).

25 Em geral, as dimensões de 1 até 7 geradas na etapa e) são as seguintes: dimensão 1: escore ProP N-terminal; dimensão 2: escore Hmcut N-terminal; dimensão 3 : fragmento N-terminal; dimensão 4: escore ProP C-terminal; dimensão 5: escore Hmcut C-terminal ; dimensão 6: escore Hamid C-terminal; dimensão 7: fragmento C-terminal; e dimensões 8 até 49 geradas na etapa e) são as seguintes: dimensão 8: porcentagem de aminoácidos ácidos (E, N, Q) por polipeptídeo; dimensão 9: porcentagem de aminoácidos positivamente carregados (R, H) por polipeptídeos; dimensão 10: porcenta-

gem de aminoácidos aromáticos (F, Y, W) por polipeptídeos; dimensão 11: porcentagem de aminoácidos alifáticos (G, V, A, I) por polipeptídeos; dimensão 12: porcentagem de prolina por polipeptídeos; dimensão 13: Porcentagem de aminoácidos reativos (S, T) por polipeptídeos; dimensão 14: Porcentagem de alanina por polipeptídeos; dimensão 15: porcentagem de cisteína por polipeptídeos; dimensão 16: porcentagem de ácido glutâmico por polipeptídeos; dimensão 17: porcentagem de fenilalanina por polipeptídeos; dimensão 18: porcentagem de glicina por polipeptídeos; dimensão 19: porcentagem de histidina por polipeptídeos; dimensão 20: porcentagem de isoleucina por polipeptídeos; dimensão 21: porcentagem de asparagina por polipeptídeos; dimensão 22: porcentagem de glutamina por polipeptídeos; dimensão 23: porcentagem de arginina por polipeptídeos; dimensão 24: porcentagem de serina por polipeptídeos; dimensão 25: porcentagem de treonina por polipeptídeos; dimensão 26: porcentagem de aminoácidos não canônicos por polipeptídeos; dimensão 27: porcentagem de valina por polipeptídeos; dimensão 28: porcentagem de triptofano por polipeptídeos; dimensão 29: porcentagem de tirosina por polipeptídeos; dimensão 30: teor de cisteína; dimensão 31: porcentagem de estrutura secundária helicoidal por polipeptídeos; dimensão 32: porcentagem de estrutura secundária helicoidal por polipeptídeos; dimensão 33: porcentagem de estrutura secundária aleatória por polipeptídeos; dimensão 34: escore para estrutura em torno do local de clivagem C-terminal; dimensão 35: escore para estrutura em torno do local de clivagem C-terminal; dimensão 36: número de blocos em espiras por polipeptídeos; dimensão 37: ponto isoelétrico de polipeptídeos; dimensão 38: peso médio molecular de polipeptídeos; dimensão 39: soma de forças Van-der-Waals de cada aminoácido dentro dos polipeptídeos; dimensão 40: soma de valores de hidrofobicidade de cada aminoácido dentro dos polipeptídeos; dimensão 41 – 48: valores médios calculados baseado no princípio do escore de componentes vetores de propriedades hidrófobas, estéricas e eletrônicas por polipeptídeos; dimensão 49: comprimento dos polipeptídeos.

Em uma modalidade preferida do método da presente invenção, sequências de proteína da etapa b) são somente sequências de proteína

que ocorrem naturalmente encontradas no secretoma humano.

Em uma outra modalidade preferida, peptídeos bioativos são hormônios peptídicos bioativos derivados de hormônios precursores.

5 Outra modalidade preferida da presente invenção refere-se a um peptídeo bioativo selecionado do secretoma humano empregando o método da presente invenção.

Em um modo de execução preferido, o peptídeo bioativo é um hormônio peptídico bioativo. Em um modo de execução preferido, o hormônio peptídico bioativo deriva de uma proteína precursora.

10 Ainda em um outro modo de execução preferido, o peptídeo bioativo tem uma sequência selecionada do grupo que consiste em sequências de aminoácido de SEQ ID N^{os} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38. 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 15 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138. 139, 140, 141, 20 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185.

A invenção refere-se ainda a uma biblioteca de peptídeos identificada através do método da presente invenção.

25 Em uma modalidade preferida, a biblioteca peptídica compreende peptídeos bioativos contendo uma sequência selecionada do grupo que consiste nas sequências de aminoácido da SEQ ID N^{os} 1-185 citada acima.

Em uma modalidade mais preferida, a biblioteca de peptídeos bioativos compreende hormônios peptídicos bioativos.

30 Em outra modalidade mais preferida, a biblioteca de peptídeos compreende hormônios bioativos derivados de proteínas precursoras.

Outro assunto alvo da presente invenção refere-se a um disposi-

tivo computacional configurado para identificar peptídeos bioativos empregando um método baseado em uma máquina de suporte vetorial binário (SVM), onde:

- a) um algoritmo SVM é treinado para aprender a distinguir entre peptídeos bioativos e não-bioativos, sendo que o referido treinamento compreende as etapas de:
 - a₁) geração de vetores com 49 dimensões, cada dimensão resultando do cálculo de um valor de descritor molecular, para um conjunto de peptídeos conhecidos rotulados de bioativos e peptídeos conhecidos rotulados de não-bioativos, onde os rótulos indicam se o peptídeo é, respectivamente, bioativo ou não-bioativo;
 - a₂) transferência dos dados do vetor gerados na etapa a₁) para o algoritmo à base de SVM, sendo que o referido algoritmo calcula o hiperplano ótimo que separa os vetores que correspondem aos peptídeos bioativos e os peptídeos não-bioativos, respectivamente;
- b) sequências de proteína são fornecidas de uma base de dados de proteína humana publicamente disponível;
- c) estruturas secundárias e locais de clivagem dentro de uma sequência de proteínas fornecidas na etapa b) são previstas usando métodos computacionais; um conjunto de 7 descritores moleculares (descriptors) é calculado baseado na referida etapa de previsão na geração de fragmentos de peptídeos;
- d) um conjunto de 42 descritores moleculares correspondendo às propriedades físico-químicas dos fragmentos de peptídeo gerados na etapa c) é calculado;
- e) os valores calculados da etapa c) são transformados em valores em escala entre 0 e 1 para gerar as dimensões 1 até 7 de um vetor de dimensão 49 para cada fragmento de peptídeo, e os valores calculados da etapa d) são transformados em valores em escala entre 0 e 1 para gerar as dimensões 8 até 49 do referido vetor para cada fragmento de peptídeo;
- f) os vetores gerados na etapa e) são apresentados ao algoritmo SVM treinado da etapa a) para medir a distância de cada vetor ao hi-

perplano calculado na etapa a_2); e

g) cada fragmento de peptídeo é classificado como peptídeo bioativo ou peptídeo não-bioativo de acordo com a distância medida na etapa f).

5 A invenção refere-se ainda ao uso do método da presente invenção para a identificação de polipeptídeos terapêuticos, alvos para a intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes ou biomarcadores para monitorar doenças.

10 A invenção refere-se ainda ao uso da biblioteca de peptídeos da presente invenção em uma abordagem de monitoração para interrogar caminhos sinalizadores intracelulares; para criar reagentes para a maior compreensão de um caminho; para criar novas formas de terapias e para identificar compostos farmacologicamente ativos, alvos para intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes ou biomarcadores para
15 monitorar doenças.

A invenção também é dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um peptídeo bioativo contendo uma sequência selecionada do grupo que consiste em sequências de aminoácidos SEQ ID NOS 1-185 como agente bioativo.

20 DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1:

uma visão geral do método descrito na invenção é dada na figura 1 para explicar as etapas envolvidas na geração da biblioteca de peptídeos.

25 Figura 2:

a figura 2 mostra as sequências ácidas de aminoácidos dos 185 peptídeos bioativos selecionadas à base das propriedades físico-químicas compartilhadas.

Figura 3:

30 a figura 3 mostra os vetores de entrada dos 185 peptídeos identificados como bioativos pelo algoritmo SVM treinado.

Figura 4:

a figura 4 mostra os valores calculados IC50 para antibióticos em µg/ml.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção é dirigida a novos polipeptídeos bioativos e a um método *in silico* para identificar tais polipeptídeos bioativos.

Na presente invenção, um polipeptídeo é considerado bioativo se ele tem uma interação com ou um efeito em qualquer tecido celular no corpo humano. Peptídeos bioativos têm o potencial de serem usados como polipeptídeos terapêuticos, alvos para intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes (por exemplo desorfanização GPCR) ou bi-
10 omarcadores para monitorar doenças. Peptídeos bioativos são caracterizados por sua alta especificidade bem como por sua eficácia em concentrações muito baixas. Hormônios peptídeos são inicialmente sintetizados como
15 precursores maiores, ou pró-hormônios.

Um precursor é uma substância a partir da qual é formada uma outra substância usualmente mais ativa ou madura. Um precursor de proteína é uma proteína inativa (ou peptídeo) que pode ser transformada em uma forma ativa por modificação pós-translacional. Diversos locais de clivagem
20 estão envolvidos na modificação do precursor para produzir a proteína madura: locais de clivagem de sequência de sinal, locais de clivagem de protease, locais de amidação, etc.

O nome do precursor de uma proteína tem normalmente o prefixo pro ou pré. Precursores são normalmente usados por um organismo
25 quando a proteína subsequente é potencialmente prejudicial, mas necessita estar disponível em pouco tempo e/ou em grandes quantidades.

Os termos "polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" são empregados intercambiavelmente aqui para se referir a polímero consistindo em resíduos de aminoácidos ligados por ligações covalentes. Esses termos incluem
30 partes ou fragmentos de proteínas de comprimento total, tais como, por exemplo, peptídeos, oligopeptídeos e sequências de peptídeos mais curtas consistindo em pelo menos 2 aminoácidos, mais particularmente sequências

de peptídeo consistindo em 4-45 aminoácidos.

Além disso, esses termos incluem polímeros de aminoácidos modificados, incluindo aminoácidos que foram modificados pós-translacionalmente, por exemplo por modificação química incluindo mas não restrito a reações de amidação, glicosilação, fosforilação, acetilação e/ou sulfatação, que efetivamente alteram a estrutura principal peptídica básica. Concordantemente, um polipeptídeo pode ser derivado de uma proteína que ocorre naturalmente, e em particular pode ser derivado de uma proteína de comprimento total por clivagem química ou enzimática, usando reagentes tais como CNBr, ou proteases tais como tripsina ou quimotripsina, entre outros. Alternativamente, tais polipeptídeos podem ser derivados por síntese química usando métodos sintéticos peptídicos bastante conhecidos.

Um aminoácido é qualquer molécula que contém ambos amina e grupos funcionais ácido carboxílico. Resíduo aminoácido é o que resta de um aminoácido uma vez que uma molécula de água tenha sido perdida (um H^+ do lado nitrogenoso e um OH^- do lado carboxílico) na formação de uma ligação peptídica, a ligação química que liga os monômeros aminoácidos em uma cadeia de proteína.

Cada proteína tem sua própria sequência única de aminoácido que é conhecida como sua estrutura primária. A estrutura primária é razoavelmente reta e refere-se ao número e sequência de aminoácidos na cadeia de proteína ou de polipeptídeos. A ligação peptídica covalente é o único tipo de ligação envolvido neste nível de estrutura de proteína. A sequência de aminoácidos em uma proteína é ditada por informação genética no DNA, que é transcrito em RNA, que é então traduzido em proteína. Assim a estrutura de proteína é geneticamente determinada.

O próximo nível de estrutura de proteína geralmente refere-se à quantidade de regularidade estrutural ou forma que a cadeia de polipeptídeos adota. Uma cadeia natural de polipeptídeos se dobrará espontaneamente em uma forma regular e definida. Dois tipos principais de estrutura secundária foram observados em proteínas, a saber, um hélice α , e uma lâmina pregueada β .

A estrutura terciária de uma cadeia polipeptídica é o próximo nível de conformação ou forma adotada pelos hélices alfa ou lâminas pregueadas beta da cadeia. A maior parte das proteínas tende a dobrar em formas que são amplamente classificadas como globulares na disposição e, em algumas, particularmente proteínas estruturais, formam fibras longas. Essas são as formas principais de estrutura terciária bruta. Um termo frequentemente usado é domínio, que se refere a uma unidade compacta de estrutura globular em uma cadeia polipeptídica.

A forma única de cada proteína determina sua função no corpo.

Também incluídos no âmbito da definição de um "polipeptídeo" são as variantes de sequência de aminoácidos. Essas podem conter uma ou mais substituições de aminoácidos, de preferência conservadoras, deleções ou inserções, em uma sequência de aminoácido que ocorre naturalmente que não altera pelo menos uma propriedade essencial dos referidos polipeptídeos, tais como, por exemplo, sua atividade biológica. Tais polipeptídeos podem ser sintetizados por síntese química de polipeptídeos. Substituições aminoácidas conservadoras são bastante conhecidas na técnica. Por exemplo, um ou mais resíduos aminoácidos de uma proteína nativa podem ser substituídos conservadoramente por um resíduo aminoácido de carga, tamanho ou polaridade similares, os polipeptídeos resultantes retendo a capacidade funcional conforme descrito aqui. As regras para executar tais substituições são bastante conhecidas.

Mais especificamente, substituições aminoácidas conservadoras são aquelas que geralmente ocorrem dentro de uma família de aminoácidos que estão correlacionados por suas cadeias laterais.

Aminoácidos geneticamente codificados são geralmente divididos em quatro grupos: (1) ácido = aspartato, glutamato; (2) básico = lisina, arginina, e histidina; (3) não-polar = alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, e triptofano; e (4) polar não carregado = glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, e tirosina. Fenilalanina, tirosina e triptofano também são conjuntamente classificados como aminoácidos aromáticos. Uma ou mais substituições dentro de qualquer grupo parti-

cular tal como, por exemplo, a substituição de leucina por isoleucina ou valina, ou alternativamente a substituição de aspartato por glutamato ou treonina por serina, ou de qualquer outro resíduo de aminoácido com um resíduo de aminoácido estruturalmente relacionado, geralmente terão um efeito insignificante na função dos polipeptídeos resultantes.

No âmbito da definição do termo "polipeptídeo" está incluído um peptídeo cuja atividade biológica é previsível como um resultado de sua sequência de aminoácidos correspondente a um domínio funcional. O termo "polipeptídeo" também abrange um peptídeo cuja atividade biológica não poderia ser prevista pela análise de sua sequência de aminoácidos.

Na presente invenção, um algoritmo de máquina de suporte vetorial (SVM) é usado para distinguir entre polipeptídeos que possuem uma atividade *in vivo* e polipeptídeos que não possuem uma atividade *in vivo*.

Máquina de Suporte Vetorial (SVM):

Uma máquina de suporte vetorial (SVM) é uma máquina de aprendizado universal que, durante uma fase de treino, determina uma superfície de decisão ou "hiperplano". O hiperplano de decisão é determinado por um conjunto de vetores de suporte selecionados de uma população de vetores e por um conjunto de multiplicadores correspondentes. O hiperplano de decisão também é caracterizado por uma função nuclear.

A base matemática de uma SVM é explicada no livro de John Shawe Taylor & Nello Cristianini - Cambridge University Press, 2000, intitulado "Support Vector Machines and other kernel-based learning methods" e em um artigo por Chih-Chung Chang e Chih-Jen Lin intitulado "LIBSVM - A Library for Support Vector Machines", 2001.

Subsequente à fase de treino, um SVM opera em uma fase de teste que é usada para classificar vetores de teste com base no hiperplano de decisão previamente determinado durante a fase de treinamento (Noble, 2006).

Máquinas de suporte vetorial encontram aplicação em muitos e variados campos. Por exemplo, em um artigo de H. Kim e H. Park intitulado "Prediction of protein relative solvent accessibility with support vector machi-

nes and long-range interaction 3d local descriptor", SVMs são aplicados ao problema de previsão com estrutura 3D de alta resolução para estudar a interação das macromoléculas.

Na presente invenção, um algoritmo da máquina de suporte vetorial (SVM) é usado para distinguir entre polipeptídeos que possuem uma atividade *in vivo* e polipeptídeos que não possuem atividade *in vivo*.

De um ponto de vista prático, um SVM é implementado por meio de um dispositivo de computação, tal como um computador pessoal na presente invenção.

O dispositivo de computação inclui um ou mais processadores que executam uma sucessão de diferentes softwares, tal como descrito na seção do exemplo (1.1.), contendo instruções para a implementação de um processo de acordo com a presente invenção.

Treinamento de SVM e geração de modelo:

Para treinar o modelo SVM, foram gerados vetores com 49 dimensões usando a rotina de programa descrita na seção de experimentação (1.1.) e esquematicamente mostrada na figura 1.

Para o conjunto de treinamento de SVM pode ser extraída informação acerca de peptídeos bioativos conhecidos de qualquer base de dados de proteína humana disponível, tal como Swissprot. Peptídeos bioativos preferidos com um comprimento entre 4 e 55 aminoácidos foram extraídos do seu precursor de acordo com a sua anotação em Swissprot e foram rotulados como exemplos positivos usados para treinar o algoritmo SVM. Todos os outros fragmentos gerados com um comprimento entre 4-55 aminoácidos dos mesmos precursores de hormônio peptídicos conhecidos, que não têm nenhuma função designada, foram usadas como conjunto de treinos negativos para o treino para SVM. Já que SVM é um sistema binário, peptídeos bioativos foram rotulados como +1 e peptídeos não-bioativos foram rotulados como -1.

Similarmente, peptídeos bioativos e não-bioativos com um comprimento entre 56 e 300 aminoácidos foram usados para treinar um segundo modelo para prever polipeptídeos mais longos. Para não super-representar

exemplos negativos, os conjuntos de treinamento SVM finais para curtos (4-55 aminoácidos) e longos (56-300 aminoácidos) respectivamente foram ajustados a um número igual de dados de treinamento positivos e negativos selecionando aleatoriamente os mesmos números de peptídeos negativos de todos os peptídeos negativos.

Para transformar a informação escondida nos peptídeos bioativos e não-bioativos, foi definido um conjunto de 49 descritores, que foi usado para treinar um SVM. O desempenho de um modelo SVM depende fortemente da qualidade dos descritores escolhidos usados para descrever os peptídeos.

Na presente invenção, os primeiros 7 descritores refletem a probabilidade de um polipeptídeo ser produzido pelo corpo humano. Essas 7 dimensões foram calculadas pelo emprego de um conjunto de ferramentas locais de previsão de protease para a sequência de precursor de hormônio peptídico (Fig1). Os escores resultantes de cada produção do programa foram diretamente usados como descritores. As 42 dimensões remanescentes refletem importantes propriedades físicos-químicas de cada fragmento gerado (isto é um peptídeo bioativo ou um peptídeo não-bioativo). Os 49 descritores usados na presente invenção são listados no ponto 3 da seção de exemplificação .

A cada peptídeo corresponde uma combinação única de 49 descritores. Os diferentes peptídeos podem ser representados como pontos em um espaço multidimensional onde cada dimensão corresponde a um dos descritores. O SVM procura encontrar uma vizinhança que melhor separe os dois conjuntos de pontos que correspondem aos peptídeos bioativos e não-bioativos. Esta vizinhança é denominada de hiperplano ótimo que melhor separa as duas classes de objetos em um espaço n-dimensional, a saber os vetores que correspondem aos peptídeos bioativos e aos peptídeos não-bioativos, respectivamente.

Os modelos SVM resultantes aprendem a distinguir entre peptídeos bioativos e não-bioativos.

O melhor modelo escolhido é o que tem o mais elevado desem-

penho baseado na classificação de um conjunto em testes independentes de peptídeos bioativos e não-bioativos. Para testar os modelos, o desempenho de todos os modelos gerados foi testado e os dois melhores modelos para peptídeos curtos (4-55 aminoácidos) e polipeptídeos longos (56-300 amino-

5 ácidos) foram escolhidos, respectivamente.

Identificação de peptídeos bioativos:

Depois do treino, o modelo SVM treinado resultante é capaz de identificar peptídeos bioativos para os quais não foi caracterizada nenhuma bioatividade.

10 Uma visão geral esquemática do método descrito na invenção é dada na figura 1 para explicar as etapas envolvidas na geração da biblioteca de peptídeos. Como valor de entrada, (input) é fornecida uma sequência de proteínas fornecida a partir de uma base de dados da proteína humana publicamente disponível, tal como Swissprot. Na etapa 1, todos os locais de

15 clivagem de protease potenciais são previstos usando um conjunto de ferramentas para prever esses eventos. As respectivas posições de local de clivagem são registradas para cada sequência de precursor. Além disso, a estrutura secundária é deduzida para toda a sequência de precursor de proteína. Baseado nos locais de clivagem previstos dentro da sequência pre-

20 cursora, todos os fragmentos potenciais são gerados (etapa 2) e são usados como entrada (input) para a etapa 3.

A etapa 3 compreende o cálculo das propriedades físico-químicas de cada fragmento de peptídeo (listado no ponto 3 da seção de exemplificação). Em geral, a informação da frequência de aminoácido dentro

25 de cada fragmento, a estrutura secundária de cada fragmento, o ponto isoeletrico de cada fragmento, massa molecular média de cada fragmento, hidrofobicidade de cada fragmento, a soma de todas as forças de van-der-Waals para cada aminoácido do fragmento, a soma de todos os descritores de aminoácido normalmente usados (i. é. o valor VHSE para cada aminoácido

30 baseado em Mei et al., 2005) para cada aminoácido do fragmento e o comprimento do fragmento são levados em consideração para transformar a informação biológica em valores numéricos. Os valores calculados das etapas

1 e 3 são transformados nas etapas 4a e 4b, originando valores com escala entre 0 e 1, respectivamente, para gerar um vetor de 49 dimensões para cada fragmento. Na etapa 5 os vetores são apresentados ao modelo SVM treinado para medir a distância de cada vetor ao hiperplano. O resultado do SVM (SVM output) é então usado na etapa 6 para decidir se o peptídeo parece ser bioativo ou não. Vetores de 49 dimensões correspondendo aos peptídeos bioativos identificados através do método da presente invenção são listados na figura 3.

Para reduzir significativamente o número potencial de estruturas em uma biblioteca de peptídeos na presente invenção, sequências de proteína que ocorrem naturalmente encontradas nos secretomas humanos foram usadas como estruturas primárias para gerar bibliotecas de peptídeos. O secretoma humano é toda a informação codificada no DNA que corresponde a todas as proteínas humanas que são secretadas pelas células.

Proteínas humanas potenciais secretadas que foram usadas como sequências precursoras para encontrar novos peptídeos bioativos foram extraídas dos bancos de dados das sequências publicamente disponíveis listadas no ponto 1.1 da seção do exemplo.

Partes distintas das sequências primárias das proteínas secretadas, isto é, precursores de proteína, foram usados como padrões para deduzir novos peptídeos bioativos. O comprimento do peptídeo foi restrito a 4-45 aminoácidos para produzir os peptídeos que podem ser levados à síntese química.

Subsequentemente à identificação dos novos peptídeos bioativos através do método da presente invenção, foram realizados testes antimicrobiais para testar a bioatividade dos peptídeos mencionados por último. Esses testes são detalhados no ponto 6 da seção de exemplificação.

A presente invenção refere-se ainda a uma biblioteca de peptídeos compreendendo peptídeos bioativos identificados através do método do modelo SVM descrito acima. As sequências de aminoácidos dos 185 peptídeos bioativos identificados através do método da presente invenção, e compreendidos na biblioteca de peptídeos da presente invenção, estão lista-

dos na figura 2.

Uma biblioteca de peptídeos é uma técnica recentemente desenvolvida para um estudo relativo a proteínas. Uma biblioteca de peptídeos contém um grande número de peptídeos que possuem uma combinação sistemática de aminoácidos. Usualmente, as bibliotecas de peptídeos são sintetizadas na fase sólida, na maior parte em resina, que pode ser preparada como superfície plana ou de contas. Uma biblioteca de peptídeos fornece uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento de fármacos (drug design), interações de proteína-proteína, e outras aplicações bioquímicas bem como aplicações farmacêuticas. A biblioteca de peptídeos da presente invenção pode ser usada em uma abordagem de varredura para interrogar caminhos de sinalização intracelulares, para criar reagentes, para levar adiante a compreensão de um caminho, para criar novas formas de terapias e para identificar compostos farmacologicamente ativos, alvos para intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes, ou biomarcadores para monitorar doenças.

Os polipeptídeos da presente invenção têm atividade hormonal. Portanto, os polipeptídeos da invenção são úteis como fármacos, por exemplo para polipeptídeos terapêuticos, ligantes para descobrir alvos relevantes (p. ex. GPCRs), alvos para intervenção medicamentosa (p. ex. alvos para fragmentos receptores de anticorpos monoclonais), biomarcadores para monitorar doenças (em combinação com anticorpos como ferramenta (tool antibodies) para detectar fragmentos de peptídeos em fluidos corporais), inibidores de proteína quinase e substratos, epitopos de célula T, mimótopos de peptídeo de locais de ligação de receptores, etc.

Os DNAs codificadores de peptídeos ou precursores da invenção são úteis, por exemplo, como agentes para a terapia genética, tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares, tumores produtores de hormônio, diabetes, úlcera gástrica e similares, inibidores de secreção de hormônio, inibidores do crescimento de tumores, atividade neural etc. Além disso, os DNAs da invenção são úteis como agentes para a diagnose de gens de doenças tais como doença cardiovascular, tumores produtores de hor-

mônio, diabetes, úlcera gástrica e similares.

EXEMPLIFICAÇÃO

A invenção que está sendo geralmente descrita agora será mais prontamente compreendida com referência aos seguintes exemplos, que
5 estão incluídos meramente com o propósito de ilustração de certos aspectos e modos de execução da presente invenção, e não são pretendidos como limitantes da invenção.

1. Bancos de dados e programas de computador

1.1. Bancos de dados

10 As seguintes sequências de bancos de dados publicamente disponíveis foram usadas para extrair proteínas humanas potencialmente secretadas que foram usadas como sequências precursoras para encontrar novos peptídeos bioativos:

Genoma humano (conjunto NCBI 33, 1 de Julho de 2003) traduzido em subconjunto de proteínas;

Índice de Proteína International, Swissprot (divulgação 50.3 de 11 de Juho de 2006) e TrEMBL (divulgação: Agosto 2003 – Março 2006);

Para o treinamento de algoritmos à base de SVM, foi extraída informação de peptídios bioativos conhecidos da Swissprot.

20 1.2. Programas de computador

1.1 Signal P versão 2.0 (Nielsen et al., 1997)

Objetivo: Este programa foi usado para detectar as sequências de sinal potenciais e determinar o secretoma humano potencial. Ele foi empregado com um escore de corte de 0,98. O sinal P versão 2,0 prevê a presença e localização dos locais de clivagem do sinal de peptídeo em sequências de aminoácido de diferentes organismos: O método incorpora uma previsão de locais de clivagem e uma previsão de não sinal / peptídeo baseada em uma combinação de diversas redes neurais artificiais e modelos escondidos de Markov.

30 1.2 ProP versão 1.0 (Duckert et al., 2004)

Objetivo: Este programa foi usado para detectar locais de clivagem potenciais em sequências de proteína. O escore de corte utilizado foi

ajustado em 0,11. Este programa prevê locais de clivagem de propeptídeos arginina e lisina em sequências de proteínas eucarióticas usando um conjunto de redes neurais. A previsão específica de furina é o padrão. Também é possível executar uma convertase geral de proproteínas (PC).

5 1.3. A previsão do local de amidação e a previsão de locais de clivagem de protease (Rohrer 2004)

Objetivo: O programa Hamid prevê os locais de amidação em sequências de proteína. O programa Hmcut prevê locais de clivagem de protease em sequências de proteína que ocorrem antes de um resíduo aminoácido básico (Lys, Arg). Ambos os programas são baseados em modelos escondidos de Markov e utilizam o software versão Hmmer 2.3.2 (Durbin et al. 1998).

10 1.4 Máquina de Vetor de Suporte (Chang e Lin, 2001)

 LIBSVM é um software integrado para classificação do vetor de suporte, (C-SVC, nu-SVC), regressão (épsilon-SVR, nu-SVR) e estimação da distribuição (SVM de classe única).

 As seguintes especificações de SVM foram usadas: tipo SVM: nu-SVC; tipo Kernel: função radial básica.

15 1.5. PsiPred versão 2.45 (Jones, 1999)

20 Método para previsão da estrutura secundária de proteínas. O método empregado foi usado conforme descrito em Jones, 1999.

1.6. Cálculo dos pontos isoelétricos

Objetivo: Calculo dos pontos isoelétricos dos polipeptídeos. Isto foi feito de acordo com Gasteiger et al. 2005.

25 1.7. Perl – linguagem prática de extração e linguagem de relatório

Objetivo: Perl é uma linguagem de programação dinâmica criada por Larry Wall e divulgada primeiramente em 1987.

2. Treinamento de SVM

30 Para o processo de aprendizado supervisionado, precursores de polipeptídeos bioativos conhecidos foram extraídos de uma base de dados pública comumente utilizada, tal como Swissprot, usando a seguinte instrução de busca SRS (Sequence Retrieval System em www.expasy.org): Orga-

nismo = vertebrados; comprimento de sequência = 30:300; características chave = sinal; Palavras chave = citocinas ou hormônios ou bombesina ou bradicinina ou glucagônio ou fator de crescimento ou insulina ou neuropeptídeos ou peptídeos opioides ou taquinina ou hormônio da tireóide ou vasoconstrictor ou vasodilatador. Esta busca dá origem a um conjunto de precursores de hormônio de peptídeos conhecidos, nos quais seus peptídeos bioativos estão prontamente disponíveis pela anotação das bases de dados Swissprot. Portanto essas sequências podem ser usadas para deduzir um conjunto de peptídeos bioativos e não-bioativos para treinamento de um modelo à base de SVM.

3. Descritores moleculares usados para construir os vetores

O desempenho de um modelo SVM depende fortemente da qualidade dos descritores escolhidos usados para descrever os peptídeos.

Na presente invenção, os seguintes descritores foram escolhidos:

Dimensão 1-7 representa a probabilidade de um polipeptídeo ser produzido no corpo humano e foi calculado por uma combinação de diferentes ferramentas para previsão de locais de clivagem de protease. Os resultados dessas ferramentas estão nas primeiras 7 dimensões do vetor.

- Dimensão 1: escore de ProP N-terminal;
- Dimensão 2 : escore de Hmcut N-terminal;
- Dimensão 3 : escore de fragmento N-terminal (valor fixo de 0,2)
- Dimensão 4 : escore de ProP C-terminal;
- Dimensão 5 : escore de Hmcut C-terminal;
- Dimensão 6 : escore de Hamid C-terminal;
- Dimensão 7 : fragmento C-terminal (valor fixo de 0,2)

Propriedades físico-químicas dos polipeptídeos foram calculadas e representam as seguintes 42 dimensões do vetor.

Dimensão 8: Porcentagem de ácidos aminoácidos (E, N, Q) por polipeptídeo

Dimensão 9: Porcentagem de aminoácidos positivamente carregados (R, H) por polipeptídeo

- Dimensão 10: Porcentagem de aminoácidos aromáticos (F, Y, W) por polipeptídeo
- Dimensão 11: Porcentagem de aminoácidos alifáticos (G, V, A, I) por polipeptídeo
- 5 Dimensão 12: Porcentagem de prolina por polipeptídeo
- Dimensão 13: Porcentagem de aminoácidos reativos (S, T) por polipeptídeo
- Dimensão 14: Porcentagem de alanina por polipeptídeo
- Dimensão 15: Porcentagem de cisteína por polipeptídeo
- 10 Dimensão 16: Porcentagem de ácido glutâmico por polipeptídeo
- Dimensão 17: Porcentagem de fenilalanina por polipeptídeo
- Dimensão 18: Porcentagem de glicina por polipeptídeo
- Dimensão 19: Porcentagem de histidina por polipeptídeo
- Dimensão 20: Porcentagem de isoleucina por polipeptídeo
- 15 Dimensão 21: Porcentagem de asparagina por polipeptídeo
- Dimensão 22: Porcentagem de glutamina por polipeptídeo
- Dimensão 23: Porcentagem de arginina por polipeptídeo
- Dimensão 24: Porcentagem de serina por polipeptídeo
- Dimensão 25: Porcentagem de treonina por polipeptídeo
- 20 Dimensão 26: Porcentagem de aminoácidos não-canônicos (indefinido) por polipeptídeo
- (Por favor note que esta dimensão não contém qualquer valor diferente de 0 como entrada)
- Dimensão 27: Porcentagem de valina por polipeptídeo
- 25 Dimensão 28: Porcentagem de triptofano por polipeptídeo
- Dimensão 29: Porcentagem de tirosina por polipeptídeo
- Dimensão 30: teor de cisteína (zero, números pares ou ímpares de 0,5, 1 ou 0, respectivamente)
- Dimensão 31: Porcentagem de estrutura secundária em espiral
- 30 por polipeptídeo
- Dimensão 32: Porcentagem de estrutura helicoidal secundária por polipeptídeo

Dimensão 33: Porcentagem de estrutura secundária aleatória por polipeptídeo

Dimensão 34: Escore para estrutura em torno do local de clivagem N-terminal

5 Dimensão 35: Escore para estrutura em torno do local de clivagem C-terminal

Dimensão 36: Número de blocos helicoidais por polipeptídeo

Dimensão 37: Ponto isoelétrico de polipeptídeo

Dimensão 38: Peso molecular médio de polipeptídeo

10 Dimensão 39: Soma das forças de Van-der-Waals de cada aminoácido dentro dos polipeptídeo

Dimensão 40: Soma dos valores de hidrofobicidade de cada aminoácido dentro dos polipeptídeo

15 Dimensão 41 – 48: Valores médios calculados com base nos escores dos vetores de propriedades hidrófobas, estéricas e eletrônicas dos componentes principais por polipeptídeo (Mei et al. 2005)

Dimensão 49: Comprimento do polipeptídeo

Onde aplicável, os valores das dimensões 1-49 foram colocados em escala para estar na faixa entre 0 e 1.

20 Os vetores de entrada para o treinamento e previsão contêm 49 dimensões, entretanto, no formato atual somente 48 são utilizados, já que a dimensão 26 é ajustada em zero para todos os fragmentos (porcentagem de aminoácidos não canônicos por fragmento). Isto é devido à falta de dados de treinamento apropriados contendo os aminoácidos não-canônicos, mas po-

25 dem estar incluídos nos modelos futuros.

4. Testagem dos modelos

O melhor modelo que tem o mais alto desempenho é escolhido baseado na classificação de um conjunto de testes independentes de peptídeos bioativos e não-bioativos. Para testar os modelos, o desempenho de

30 todos os modelos gerados foi testado e os dois melhores modelos para peptídeos curtos (4-55 aminoácidos) e polipeptídeos mais longos (56-300 aminoácidos) foram escolhidos, respectivamente. Como um resultado, obteve-

se uma acurácia de previsão total de 90,7 % para peptídeos curtos e 94 % para peptídeos longos. Usando um conjunto de testes independentes, o método descrito identifica corretamente em torno de 93 % dos peptídeos bioativos e em torno de 91 % dos peptídeos não-ativos.

5. Identificação dos peptídeos bioativos

Durante a etapa de classificação (Etapa 6, figura 1), os peptídeos de maiores escores por precursor são escolhidos para ter um comprimento menor do que 46 aminoácidos. Neste processo de classificação, todos os fragmentos que têm, segundo a classificação SVM, uma distância maior do que $|0,65|$ e que estão localizados com o conjunto de dados de treinamento negativo (isto é um escore de $-0,65$ ou menor) são prontamente descartados, mesmo que eles representem o maior escore de peptídeos por precursor de proteína.

6. Testes antimicrobiais para testar a bioatividade dos peptídeos identificados através do método da presente invenção

6.1. Teste de tecnologia

O teste de microdiluição representa um método homogêneo para a determinação do número de células bacterianas viáveis ou células de levedo em cultura. Ele se baseia no fato de que a bactéria ou levedo vivo são turvos em cultura. A turbidez pode ser medida como absorbância de luz com um fotômetro e está correlacionada com o número de células na amostra.

6.2. Materiais e métodos

Cepas bacterianas e de levedo

As cepas usadas no curso dos experimentos são *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* ATCC 29213) e *Candida albicans* (*C. albicans* FH 2173).

Pré-cultivo de todas as cepas do teste

O cultivo da cepa começa com a construção de um criostoque que pode ser usado para múltiplas inoculações de pré-culturas.

1. Purifique as bactérias na superfície de uma placa de agar Mueller Hilton (MH) usando um "loop" de inoculação e incube a placa ágar por 3 dias a 37 °C. Para o levedo use o mesmo procedimento mas com dex-

trose Sabouraud dextrose (SD)-ágar.

2. Inocule um frasco de 100 ml contendo 30 ml de um caldo de MH com um grupo ("loop") de bactérias e incube o frasco por 1 dia agitando a 37 °C e 180 rpm. Para o levedo aplique as mesmas condições em
5 caldo SD.

3. Remova a solução criopreservadora hipertônica dos frascos de plástico do banco criogênico Cryobank (CRYO/G), cada qual contendo 25 contas de vidro verde, usando uma pipeta estéril.

4. Encha cada frasco com 2 ml da suspensão de bactéria/levedo, feche o frasco e misture cuidadosamente.
10

5. Remova tanto da cultura sobrenadante de bactéria/levedo do frasco quanto possível. A superfície das contas é agora coberta com bactéria/levedo. A quantidade de líquido remanescente no frasco deveria ser tão baixa quanto possível para a aglomeração das contas. Uma conta é usada
15 para a inoculação de uma pré-cultura (30 ml de caldo de MH/SD em um frasco de agitação de 100 ml).

6. Armazene os frascos de Cryobank (CRYO/G) a –80 °C.

7. Confira a qualidade/esterilidade. Remova o frasco de Cryobank (CRYO/G) do congelador e coloque-o em um Cryoblock (CRYO/Z).
20 Abra o frasco, remova uma conta e imediatamente purifique a conta sobre a superfície de uma placa ágar MH/SBD. Incube a placa por 3 dias a 37 °C. Verifique que somente a cepa do teste foi cultivada examinando a morfologia da colônia.

Preparação da cultura de teste usando o caldo de MH

25 O frasco com a cepa do teste é removido do Cryobank. Uma conta é removida com uma pipeta estéril e inoculada em um Erlenmeyer de 100 ml com 30 ml de caldo de MH e SD para bactéria e levedo, respectivamente. Cultive a cultura por 18 h a 37°C e 180 rpm. A densidade ótica é ajustada com o caldo MH a uma densidade celular correspondendo a 10⁸ células/ml para todas as cepas do teste. A cultura de inóculo padrão para o
30 ensaio é diluída 1:100 até a concentração final de 10⁶ CFU/ml (unidades formadoras de colônias/ml).

Diluições de Peptídeo

Os compostos são diluídos de modo serial (10 etapas de diluição) da concentração padrão inicial de 125 μM até uma concentração final de 0,24 μM . A concentração inicial de DMSO é 1,4 % em todas as amostras e controles.

5

Diluições Antibióticas Padrão para Curvas de Resposta Padrão

Para experimentos de resposta da dose dilua os compostos serialmente (16 etapas de diluição) com caldo MH. Faixas de concentrações de composto final variam entre 64 $\mu\text{g/ml}$ e 0,002 $\mu\text{g/ml}$. A concentração de DMSO inicial é de 1,4 % em todas as amostras e controles.

10

	Fornecedor	Cat No	Função
Caldo Mueller Hinton (MH)	Becton Dickinson	275730	Meio de Cultura
Caldo Sabouraud dextrose (SD)	Becton Dickinson	238230	Meio de Cultura
DMSO	Merck	102 931	Solvente
Nistatina	Calbiochem	475914	Antibióticos
Cyprobay 100	Bayer		
Greiner, 384	Greiner	781182	Placas de Ensaio
SPECTRAFluor Plus	Tecan	-	Leitor de Absorbância

Protocolo de Ensaio

* Pré-cultivar a bactéria em 30 ml de caldo MH a 37°C por 18 h (frasco de Erlenmeyer de 100 ml)

* Pré-cultivar o levedo em 30 ml de caldo SD a 37°C por 18 h (frasco de Erlenmeyer de 100 ml)

15

* Ajustar a suspensão celular com o caldo MH a 10^6 CFU/ml (cultura de teste)

Teste:

* Adicionar 10 μl do composto em DMSO e 30 μl de caldo MH ao primeiro frasco

20

* Transferir 20 μl do primeiro frasco ao segundo que contém 20 μl de caldo MH

* A última etapa é repetida 8 vezes (peptídeos, 10 etapas de diluição) ou 14 vezes (antibióticos, 16 etapas de diluição).

* Adicionar 10 µl da suspensão da cultura de teste a cada frasco (10 frascos para os peptídeos e 16 frascos para os antibióticos)

⇒ inóculo celular de partida : 5×10^5 CFU

⇒ concentração de DMSO de partida : 12,5 %

5 ⇒ concentração do composto inicial/final : 125 µM - 0,24 µM

⇒ concentração inicial/final de antibiótico : 64 µg/ml - 0,002 µg/ml

* Incubar a 37°C por 18 h a 5% de umidade relativa e 5% de CO₂

* Ler absorbância a 590 nm com 5 flashes

Controles:

10 * Controles altos : Caldo MH com bactéria (controle de crescimento, alto sinal)

* Controles baixos : Caldo MH sem bactéria (controle estéril, baixo sinal)

6.3. Teste de sensibilidade com antibióticos

15 Para avaliar a adequabilidade do ensaio para a identificação de fármacos potenciais, os efeitos dependentes da dose de uma série de antibióticos foram testados usando as condições descritas sob 'Matérias primas e Processos'. Cyprofloxacin esperada ser ativa contra *E. coli* e *S. aureus* e Nistatina contra *C. albicans*. Os valores IC₅₀ calculados para esses antibióticos são dados na figura 4 em µg/ml.

20 6.4. Resultados dos ensaios

Os peptídeos foram testados contra as cepas do teste *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 29213) e *C. albicans* (FH 2173). Os peptídeos A003500589 e A003500548 mostraram valores de IC₅₀ de 7,25 µg/ml e 6,79 µg/ml, respectivamente, contra *E. coli*. Nenhuma atividade foi observada contra *S. aureus* e *C. albicans*.

BIBLIOGRAFIA

- Chih-Chung Chang e Chih-Jen Lin; "LIBSVM: a library for support vector machines"; 2001
- Peter Duckert, Søren Brunak e Nikolaj Blom; "Prediction of proprotein convertase cleavage sites"; Protein Engineering, Design and Selection, 17:107-112, 2004
- Durbin R, Eddy S, Krogh A e Mitchison G; "The theory behind profile HMMs: Biological sequence analysis: probabilistic models of proteins and nucleic acids"; Cambridge University Press, 1998.
- 10 C. Falciani, L. Lozzi, A. Pini, L. Bracci; "Bioactive Peptides from Libraries"; Chemistry & Biology, Volume 12, edição 4, páginas 417-426, 2005
- Gasteiger E., Hoogland C., Gattiker A., Duvaud S., Wilkins M.R., Appel R.D., Bairoch A.; "Protein Identification and Analysis Tools on the ExPASy Server"; (In) John M. Walker (ed): The Proteomics Protocols Handbook, Humana Press, 2005
- 15 Jones, D.T.; "Protein secondary structure prediction based on position-specific scoring matrices"; J. Mol. Biol. 292:195-202, 1999
- H. Kim e H. Park; "Prediction of protein relative solvent accessibility with support vector machines and long-range interaction 3d local descriptor"; Proteins, 54(3): 557-62, 2004
- 20 Mei, H., Liao, T.H., Zhou, Y., and Li, S.Z.; "A new set of amino acid descriptors and its application in peptide QSARs"; Biopolymers Vol. 80, 775-786, 2005
- Henrik Nielsen, Jacob Engelbrecht, Søren Brunak e Gunnar von Heijne; "Identification of prokaryotic and eukaryotic signal peptides and prediction of their cleavage sites"; Protein Engineering, 10:1-6, 1997
- 25 Noble WS.; "What is a support vector machine?"; Nat. Biotechnol. 24(12):1565-7, 2006
- Rohrer, S.; "Prediction of post-translational processing sites in peptide hormone precursors"; Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2004
- 30 John Shawe Taylor & Nello Cristianini; "Support Vector Machines and other kernel-based learning methods"; Cambridge University Press, 2000

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a identificação de peptídeos bioativos, em um sistema computadorizado, caracterizado pelo fato de empregar um algoritmo baseado em uma máquina vetorial de suporte binário (SVM) onde o referido
5 processo compreende as etapas de:

a) treinamento de um algoritmo SVM para aprender a distinguir entre peptídeos bioativos e não-bioativos, sendo que o referido treinamento compreende as etapas de:

a₁) geração de vetores com 49 dimensões, sendo que cada di-
10 mensão resulta do cálculo do valor de um descritor molecular, para um conjunto de peptídeos rotulados como bioativos conhecidos e rotulados como não-bioativos conhecidos, onde os rótulos indicam se o peptídeo é, respectivamente, bioativo ou não-bioativo;

a₂) transferência do vetor de dados gerados na etapa a₁) para
15 o algoritmo baseado em SVM, sendo que o referido algoritmo calcula o hiperplano ótimo que separa os vetores que correspondem aos peptídeos bioativos e os peptídeos não-bioativos, respectivamente;

b) fornecimento de sequências de proteína de um banco de dados de proteínas humanas disponível ao público;

20 c) predição de estruturas secundárias e de locais de clivagem no âmbito de uma sequência de proteína fornecida na etapa b) empregando métodos computacionais; um conjunto de 7 descritores moleculares é calculado com base na referida etapa de predição resultando na geração de fragmentos de peptídeo;

25 d) cálculo de um conjunto de 42 descritores moleculares correspondentes às propriedades físico-químicas dos fragmentos de peptídeo gerados na etapa c);

e) transformação dos valores calculados na etapa c) em valores em escala de 0 a 1 para gerar as dimensões 1 a 7 de um vetor de 49 dimen-
30 sões para cada fragmento de peptídeo e transformação dos valores calculados na etapa d) em valores em escala de 0 a 1 para gerar as dimensões 8 a 49 do referido vetor para cada fragmento de peptídeo;

f) apresentação dos vetores gerados na etapa e) para o algoritmo SVM treinado da etapa a) para medir a distância de cada vetor ao hiperplano calculado na etapa a₂); e

g) classificação de cada fragmento de peptídeo como peptídeo bioativo ou peptídeo não-bioativo, de acordo com a distância medida na etapa f).

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que as dimensões 1 a 7 geradas na etapa e) são as seguintes: dimensão 1: escore ProP N-terminal; dimensão 2: escore Hmcut N-terminal; dimensão 3: fragmento N-terminal; dimensão 4: escore ProP C-terminal; dimensão 5: escore Hmcut C-terminal; dimensão 6: escore Hamid C-terminal; dimensão 7: fragmento C-terminal; e as dimensões 8 a 49 geradas na etapa e) são as seguintes: dimensão 8: porcentagem de aminoácidos (E, N, Q) ácidos por polipeptídeo; dimensão 9: porcentagem de aminoácidos positivamente carregados (R, H) por polipeptídeo; dimensão 10: porcentagem de aminoácidos aromáticos (F, Y, W) por polipeptídeo; dimensão 11: porcentagem de aminoácidos alifáticos (G, V, A, I) por polipeptídeo; dimensão 12: porcentagem de prolina por polipeptídeo; dimensão 13: porcentagem de aminoácidos reativos (S, T) por polipeptídeo; dimensão 14: porcentagem de alanina por polipeptídeo; dimensão 15: porcentagem de cisteína por polipeptídeo; dimensão 16: porcentagem de ácido glutâmico por polipeptídeo; dimensão 17: porcentagem de fenilalanina por polipeptídeo; dimensão 18: porcentagem de glicina por polipeptídeo; dimensão 19: porcentagem de histidina por polipeptídeo; dimensão 20: porcentagem de isoleucina por polipeptídeo; dimensão 21: porcentagem de asparagina por polipeptídeo; dimensão 22: porcentagem de glutamina por polipeptídeo; dimensão 23: porcentagem de arginina por polipeptídeo; dimensão 24: porcentagem de serina por polipeptídeo; dimensão 25: porcentagem de treonina por polipeptídeo; dimensão 26: porcentagem de aminoácidos não canônicos por polipeptídeo; dimensão 27: porcentagem de valina por polipeptídeo; dimensão 28: porcentagem de triptofano por polipeptídeo; dimensão 29: porcentagem de tirosina por polipeptídeo; dimensão 30: conteúdo de cisteína; dimensão 31: porcentagem de estruturas secundárias em espiras

por polipeptídeo; dimensão 32: porcentagem de estruturas secundárias helicoidais por polipeptídeo; dimensão 33: porcentagem de estruturas secundárias aleatórias por polipeptídeo; dimensão 34: escore para estrutura no entorno do local de clivagem N-terminal; dimensão 35: escore para estrutura no
 5 entorno do local de clivagem C-terminal; dimensão 36: número de blocos helicoidais por polipeptídeo; dimensão 37: Ponto isoelétrico de polipeptídeo; dimensão 38: peso molecular médio de polipeptídeo; dimensão 39: soma das forças de Van-der-Waals de cada aminoácido nos polipeptídeos; dimensão 40: soma dos valores de hidrofobicidade de cada aminoácido nos polipeptídeos; dimensão 41 – 48: valores médios calculados com base nos vetores de escore de componentes por princípio de propriedades hidrofóbicas, estéricas e eletrônicas por polipeptídeo; dimensão 49: comprimento dos polipeptídeos.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, em que as
 15 sequências de proteína da etapa b) são apenas sequências de proteínas que ocorrem naturalmente encontradas no secretoma humano.

4. Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que os referidos peptídeos bioativos são hormônios de peptídeos bioativos derivados de hormônios precursores.

20 5. Peptídeo bioativo selecionado do secretoma humano, que emprega os processos como definido nas reivindicações 1 e 2.

6. Peptídeo bioativo de acordo com a reivindicação 5, em que o referido peptídeo bioativo é um hormônio de peptídeo bioativo.

25 7. Peptídeo bioativo de acordo com a reivindicação 6, em que o referido hormônio de peptídeo bioativo deriva de uma proteína precursora.

8. Peptídeo bioativo de acordo com as reivindicações 5 a 7, em que uma sequência selecionada do grupo que consiste nas sequências de aminoácidos das SEQ ID NOS: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35,
 30 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95,

96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111,
112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126,
127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141,
142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156,
5 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171,
172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185.

9. Biblioteca de peptídeos que compreende peptídeos bioativos identificados através do processo como definido nas reivindicações 1 a 3.

10 10. Biblioteca de peptídeos de acordo com a reivindicação 9, em que a referida biblioteca de peptídeos compreende peptídeos bioativos como definido na reivindicação 8.

11. Biblioteca de peptídeos de acordo com a reivindicação 9, em que os referidos peptídeos bioativos são hormônios de peptídeos bioativos.

15 12. Biblioteca de peptídeos de acordo com a reivindicação 11, em que os referidos hormônios de peptídeos bioativos derivam de proteínas precursoras.

20 13. Dispositivo computacional configurado para identificar peptídeos bioativos através do emprego de um processo com base em máquina binária de suporte vetorial (SVM), em que o referido processo compreende as etapas de:

a) treinamento de um algoritmo SVM para aprender a distinguir entre peptídeos bioativos e não-bioativos, sendo que o referido treinamento compreende as etapas de:

25 a₁) geração de vetores com 49 dimensões, sendo que cada dimensão resulta do cálculo do valor de um descritor molecular, para um conjunto de peptídeos rotulados como bioativos conhecidos e rotulados como não-bioativos conhecidos, onde os rótulos indicam se o peptídeo é, respectivamente, bioativo ou não-bioativo;

30 a₂) transferência do vetor de dados gerados na etapa a₁) para o algoritmo baseado em SVM, sendo que o referido algoritmo calcula o hiperplano ótimo que separa os vetores que correspondem aos peptídeos bioativos e os peptídeos não-bioativos, respectivamente;

b) fornecimento de sequências de proteína de um banco de dados de proteínas humanas disponível ao público;

c) predição de estruturas secundárias e de locais de clivagem no âmbito de uma sequência de proteína fornecida na etapa b) empregando métodos computacionais; um conjunto de 7 descritores moleculares é calculado com base na referida etapa de predição resultando na geração de fragmentos de peptídeo;

d) cálculo de um conjunto de 42 descritores moleculares correspondentes às propriedades físico-químicas dos fragmentos de peptídeo gerados na etapa c);

e) transformação dos valores calculados na etapa c) em valores em escala de 0 a 1 para gerar as dimensões 1 a 7 de um vetor de 49 dimensões para cada fragmento de peptídeo e transformação dos valores calculados na etapa d) em valores em escala de 0 a 1 para gerar as dimensões 8 a 49 do referido vetor para cada fragmento de peptídeo;

f) apresentação dos vetores gerados na etapa e) para o algoritmo SVM treinado da etapa a) para medir a distância de cada vetor ao hiperplano calculado na etapa a₂); e

g) classificação de cada fragmento de peptídeo como peptídeo bioativo ou peptídeo não-bioativo, de acordo com a distância medida na etapa f).

14. Uso do processo como definido nas reivindicações 1 a 4, para a identificação de polipeptídeos terapêuticos, alvos para intervenção medicamentosa, ligantes para descobrir alvos relevantes ou biomarcadores para monitorar doenças.

15. Uso da biblioteca de peptídeos como definida nas reivindicações 9 a 12, ser empregada em uma abordagem de varredura para interrogar caminhos de sinalização intracelular, criar reagentes para aprofundar a compreensão de um caminho, criar novas formas de terapias e identificar compostos farmacologicamente ativos, alvos de intervenções medicamentosas, ligantes para descobrir alvos relevantes ou biomarcadores para monitorar doenças.

16. Composição farmacêutica, que compreende um peptídeo bioativo, tendo uma sequência selecionada do grupo que consiste nas sequências de aminoácidos SEQ ID N^{os} 1-185 como um agente bioativo.

FIG. 1

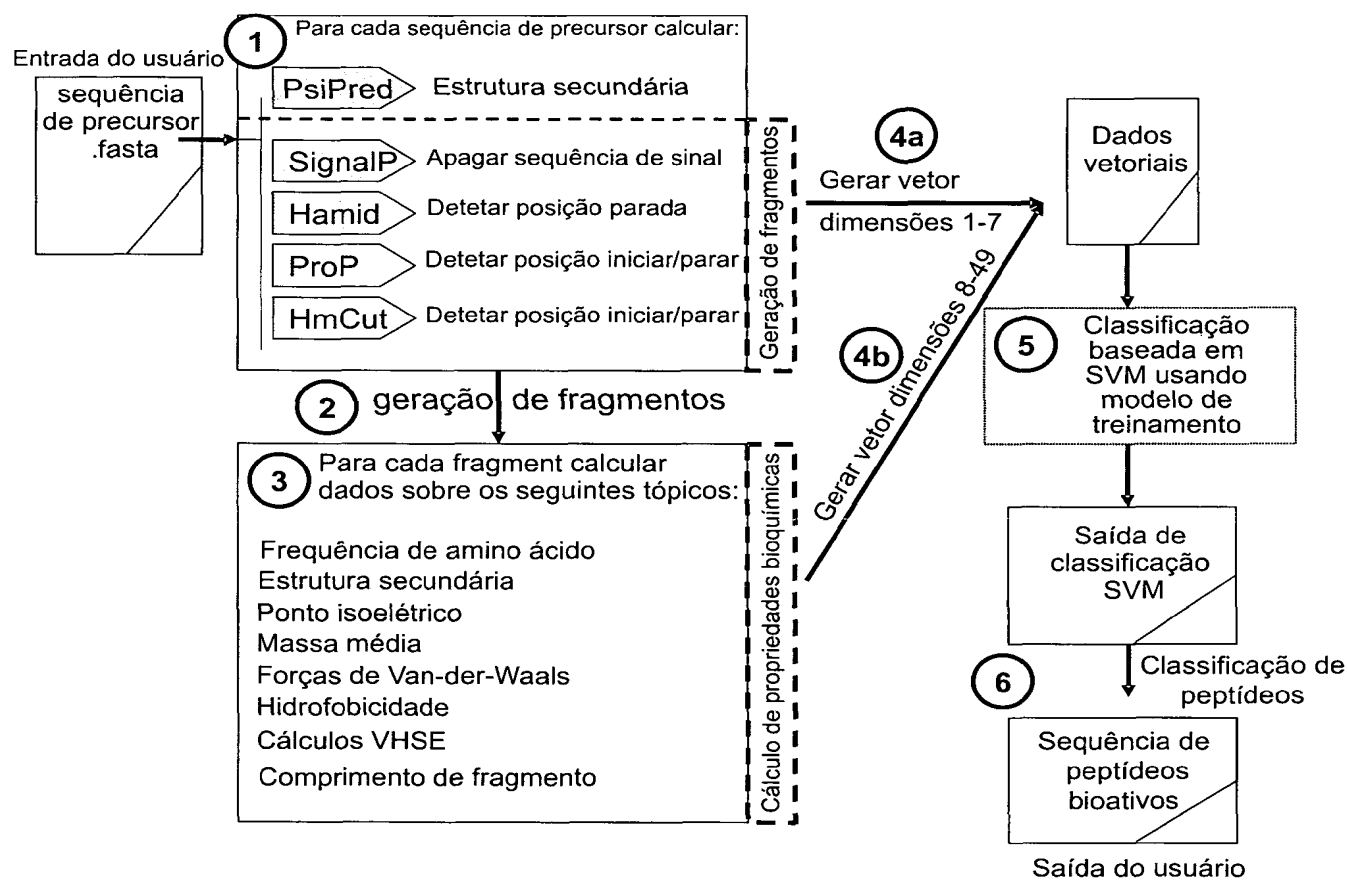


FIG. 2

Peptídeo ID	SEQ ID	Sequência de peptídeo
A003499707	SEQ ID NO 1	MLEDGF
A003499706	SEQ ID NO 2	GRSPPG
A003499485	SEQ ID NO 3	VRVGEN
A003499705	SEQ ID NO 4	TGPGTW
A003499704	SEQ ID NO 5	GIELKP
A003499708	SEQ ID NO 6	QPLRSQR
A003499711	SEQ ID NO 7	GALGPDMK
A003499709	SEQ ID NO 8	RQPPKATS
A003499710	SEQ ID NO 9	HRDRGQAS
A003499712	SEQ ID NO 10	FLEDSSLNW
A003499713	SEQ ID NO 11	MECLEKRDF
A003499714	SEQ ID NO 12	RQMPTMDVK
A003499715	SEQ ID NO 13	RRDGQGGGG
A003499716	SEQ ID NO 14	SGGSPVRTSM
A003499723	SEQ ID NO 15	APFQGNFGLK
A003499720	SEQ ID NO 16	ACPPRAPLWR
A003499721	SEQ ID NO 17	TLKVYEKKKL
A003499722	SEQ ID NO 18	RQDVCDLQKE
A003499718	SEQ ID NO 19	SFSGFGSPLD
A003499717	SEQ ID NO 20	KERLDFGGWV
A003499719	SEQ ID NO 21	VRLSRSAAR
A003499729	SEQ ID NO 22	SPYISDPKNLF
A003499726	SEQ ID NO 23	AWPLPGLSPSG
A003499725	SEQ ID NO 24	APARPGAPRRI
A003665334	SEQ ID NO 25	HSQPAQSFLWA
A003499728	SEQ ID NO 26	DLGTKGPRREI
A003499727	SEQ ID NO 27	AAPCFICMKLL
A003499732	SEQ ID NO 28	TQGHPASAPVFT
A003499734	SEQ ID NO 29	HYTTWYTKGSRW
A003499735	SEQ ID NO 30	MRPHCKRGPVC
A003499731	SEQ ID NO 31	WSDIHNPSYRI
A003499730	SEQ ID NO 32	NRVSEPRAPSSR
A003665335	SEQ ID NO 33	DVCTQCLWPSSG
A003499738	SEQ ID NO 34	YGDWERKGRCIDF
A003499739	SEQ ID NO 35	PRHSQPAQSFLWA
A003499742	SEQ ID NO 36	GPVGVTFRLDGG
A003499737	SEQ ID NO 37	FPGAPPPWLAGGF
A003499741	SEQ ID NO 38	SILGEGKFEEELK
A003499740	SEQ ID NO 39	KKPPTPGGSVGVG
A003499745	SEQ ID NO 40	TTCLPKSLYHWGIT
A003499744	SEQ ID NO 41	VLLCCPGWRAMVPS
A003499736	SEQ ID NO 42	NWTPQAMLYLKGAQ
A003499746	SEQ ID NO 43	AAGQDGLLDLCYQQ
A003499743	SEQ ID NO 44	GPGASGLRVSSVRS
A003499749	SEQ ID NO 45	EAAPGNHGRSAGRG
A003499747	SEQ ID NO 46	SPGLCLGFVTQGLC
A003499748	SEQ ID NO 47	RKHKPVQSQQEELK
A003499750	SEQ ID NO 48	SPCAPPQPSWPCSVI
A003499751	SEQ ID NO 49	YCNPAPLCSDGCHPM
A003499752	SEQ ID NO 50	DPQHFADMPRVTDVE
A003499754	SEQ ID NO 51	ETSPILTEKQAKQLL
A003499759	SEQ ID NO 52	SQLQTLIFNPTKNDHL
A003499756	SEQ ID NO 53	KSGCTLAEAESFMEQY
A003499757	SEQ ID NO 54	AAAPQPDNTNPDFSPI
A003499762	SEQ ID NO 55	STEDLPCHLLRICGWC
A003499755	SEQ ID NO 56	GGQLPPKVSRRMAFSK
A003499760	SEQ ID NO 57	GRLFLRAERRAGGFTS

FIG. 2 (Continuação)

A003499755	SEQ ID NO 56	GGQLPPKVSRRMAFSK
A003499760	SEQ ID NO 57	GRLFLRAERRAGGFTS
A003499758	SEQ ID NO 58	SMCHRWSRAVLFPAAH
A003499761	SEQ ID NO 59	LPSLPVSVQHHPRIGR
A003499767	SEQ ID NO 60	TTYVMDVSTNQSGSMEH
A003499770	SEQ ID NO 61	AGSGDRCVPAAQRSGQG
A003499765	SEQ ID NO 62	STGFMFDDNEGKHSSK
A003499764	SEQ ID NO 63	RLSEALLYLVRAVSTFT
A003499766	SEQ ID NO 64	TSDAVHANKLGLPLKII
A003499763	SEQ ID NO 65	LTHFLKTHGYDDGGKRG
A003499768	SEQ ID NO 66	GRDPSASRARFPQRLGR
A003499769	SEQ ID NO 67	LSPLLVSRSSEYLFVRSQ
A003500540	SEQ ID NO 68	GQSPVTQGVPGTSQFLFS
A003500543	SEQ ID NO 69	FGIPMDRIGRNRLSNSRG
A003500541	SEQ ID NO 70	TKGCQGRWECQRGALGYL
A003500545	SEQ ID NO 71	DVFFFEFVWMLRTELEKGQ
A003500539	SEQ ID NO 72	RPLLDORRAAREEPVPNRR
A003500542	SEQ ID NO 73	HPEPASPRSAGSPARLQR
A003500544	SEQ ID NO 74	KVERLFVEKFHQSFSLDN
A003665336	SEQ ID NO 75	RNPTDMFEFFANEQLLLL
A003500546	SEQ ID NO 76	REPRAALAAPATLGPAAAG
A003500547	SEQ ID NO 77	FRFQEFLAHGGSNNSRKGH
A003500548	SEQ ID NO 78	KRCARLLTRLAVSPLCSQT
A003500549	SEQ ID NO 79	ARARPASSLASSYIRRPRL
A003500550	SEQ ID NO 80	GGSKEALHGTERKEQLVREV
A003500551	SEQ ID NO 81	ASKEGGHGRGVLSHAARAGR
A003665387	SEQ ID NO 82	AEAGLPSSRSFMGFAAPFTN
A003500559	SEQ ID NO 83	DISVLFLQSDCQHHDLLKKQG
A003500553	SEQ ID NO 84	ISAFFQHFNQSGSLLWCQNHK
A003500558	SEQ ID NO 85	THGPLQAAVALPDPLRGYVGQ
A003500560	SEQ ID NO 86	GVALSCWQLDPSVLVLCGQNL
A003500552	SEQ ID NO 87	ASVTTCTCAFRAARASPALSS
A003500556	SEQ ID NO 88	AVLGFTFVEGFAPKPLPWYARG
A003500554	SEQ ID NO 89	GQHSTESHRLPAFPQTLLGG
A003500555	SEQ ID NO 90	QCLVFVTPQRRGTCEKYSGEI
A003500557	SEQ ID NO 91	RRTSTVVHKGTKRMLKNPGWI
A003500566	SEQ ID NO 92	FLLFLPYHTVHFSLSLKNHHQL
A003500568	SEQ ID NO 93	SQTTHTAIVTPACLVTCVSEKP
A003500565	SEQ ID NO 94	GHSGASPTPGPQELERENSWCP
A003500561	SEQ ID NO 95	SPEDEEKNFDQTRFLEDSSLNW
A003500563	SEQ ID NO 96	DTGASTTGHPVLSQPACAPCGQ
A003500567	SEQ ID NO 97	SLGLRTRFRKDLWEEAELGQTL
A003500564	SEQ ID NO 98	RIHVFLDLILPVHGMMSVHE
A003500569	SEQ ID NO 99	WPRVPQPQHSQAQSLAWSHLMTR
A003665337	SEQ ID NO 100	QFVSCAEQFRSPGSLSPGPKPP
A003665338	SEQ ID NO 101	QGLTQTPTQMQRVSLRFGGPM
A003500573	SEQ ID NO 102	DEDTPRKDHVKTWREDSQLQAKE
A003500571	SEQ ID NO 103	SLGSTSSGDLGHILCLVSWHKI
A003500562	SEQ ID NO 104	APQRLLERRNWTQAMLYLKGAQ
A003500570	SEQ ID NO 105	RHAHNIGETWISALSEPVCHTSL
A003500572	SEQ ID NO 106	KQPLGPPGLQLAGSMESTRTVAK
A003500574	SEQ ID NO 107	TVITSPREVVRAARRWAAGSPGG
A003665339	SEQ ID NO 108	AATKFGPETAIPRELMFHEVHQT
A003500578	SEQ ID NO 109	VGARGRRRPRALLRPLPETPPRRP
A003500580	SEQ ID NO 110	VAALGVLGAEWGPDLSGFVWQLRS
A003500579	SEQ ID NO 111	KLPFLNWDAPFKLKGLRSATPDAQ
A003500583	SEQ ID NO 112	AVQVAEPLGSCGFQGGPCPGRRRD
A003500581	SEQ ID NO 113	SNGHVGSCLPQGDWVKDEVKDAGH

FIG. 2 (Continuação)

A003500576	SEQ ID NO 114	RWIPGSSWPMDVSHHSILETEKRS
A003500582	SEQ ID NO 115	QPLQPAFGRLTAASSAILQWHRS
A003500584	SEQ ID NO 116	VHVKKQWDQQLRDLGVIRDIRQI
A003500585	SEQ ID NO 117	QPVPTQETGPKAMGDLSCGFAGHS
A003500586	SEQ ID NO 118	RKPASAGVPDLVLGAEEAHGSRL
A003665340	SEQ ID NO 119	FPQSGRQWNGYINAYPKSSQPPRG
A003500588	SEQ ID NO 120	PLLSRAQQQRKRDGPDLAEEYDAHL
A003500589	SEQ ID NO 121	KPNKHSRACQQLKQQLRSFALPL
A003500592	SEQ ID NO 122	HSGQGTSPQQDTQSFFLCPIMLQRQ
A003500591	SEQ ID NO 123	TNSEPSYELPALETAFPVDCRLLCS
A003500577	SEQ ID NO 124	AQTGHQVRRVLPARRRGLHARAPG
A003500587	SEQ ID NO 125	RELSPTAPKWLEEAERLTLSIPL
A003500590	SEQ ID NO 126	LPELLRIYFLVLPVFSHWVSHVWL
A003500593	SEQ ID NO 127	FNSGSVFRNELLPLFKEYGKSKIQR
A003500594	SEQ ID NO 128	KRGKQVCADPSESWVQEYVYDLELN
A003665341	SEQ ID NO 129	ARARPASSLASSYIRRPRLREPPGL
A003665342	SEQ ID NO 130	RHNLQLLNDMAGRLYHFSEVLPNLF
A003500687	SEQ ID NO 131	VVDHPKRRFGIPMDRIGNRLSNSRG
A003500688	SEQ ID NO 132	GETGEGLSLAFLSSLMFTSRNGLVGC
A003665344	SEQ ID NO 133	SERCFSILALSVCASISSSSSSMRA
A003665343	SEQ ID NO 134	DVLEAEKSKVKTPVDYASGESLLPGL
A003500689	SEQ ID NO 135	AEQFLEHWLNPHCKPHCDNRNIHPV
A003500686	SEQ ID NO 136	AEAARALQRRCSQATGPIWRTLRTHE
A003665388	SEQ ID NO 137	APKLGQLEDNHVRPFPADGRVRVGEN
A003500690	SEQ ID NO 138	SREAVEQWRQWHYDGLHPSYLYNRHHT
A003500691	SEQ ID NO 139	HPSPSVSAQEGPGRQPTALQNYSHWARE
A003665345	SEQ ID NO 140	SLVTSLYLPNTEDLSLWLWPKPDHSGT
A003500692	SEQ ID NO 141	QIPAPQGAVLVQREKDLPNYNWNSFGLRF
A003500693	SEQ ID NO 142	DAGVLEKVLKIKEQNVHNKTASTFLKKDV
A003665348	SEQ ID NO 143	SVYNGLELNTWMKVERLFVEKFHQSFSLDN
A003500694	SEQ ID NO 144	GWGQLPPNHLFVMEEGWGSSLAADGFPP
A003665346	SEQ ID NO 145	LAVGSNSPSGQSRDGATLQNAHPQVESWVP
A003665347	SEQ ID NO 146	QLPALPQKCQDVHQPLARARSRQSTVTGEC
A003500698	SEQ ID NO 147	EAGAVKEHELTGQNNQMPPEEPKPLPTKTAN
A003500695	SEQ ID NO 148	QPNVVEARWIPGSSWPMDVSHHSILETEKRS
A003500697	SEQ ID NO 149	ASSAQVSVWLTPGTTQHLPWMGLPGQGCCWS
A003665349	SEQ ID NO 150	QHITLHSESLPSAPGRESFTEVFPSKFPEGL
A003665350	SEQ ID NO 151	AADPELPRPFLRHVYPELRPGETSLLVGDAQR
A003500701	SEQ ID NO 152	SRVPGPSLYPCPLLQRHLSQGRVRLCALVAKDM
A003500699	SEQ ID NO 153	SSTVIPKSEVSTALCSLGLQLNMASPSRARFPQ
A003500700	SEQ ID NO 154	DPKPDFPKFLSLGTEIENAVEFILRSMRST
A003665351	SEQ ID NO 155	AETGTPTSPRCEPGEATPAVRDGCASWPRQGYL
A003665352	SEQ ID NO 156	RPRGRRGARVTDKEPKPLLFLPAAGAGRTPSGS
A003665355	SEQ ID NO 157	NTGPNRGCGSKTHTRTPGAALCSSGPWLGLVVM
A003500702	SEQ ID NO 158	QDLTWNKYQAEESITCRGEGSPWRLKVGARCLAP
A003665353	SEQ ID NO 159	KVPSLREAMEKVPSQGSVPHGAVRLKGLTGSSPH
A003665354	SEQ ID NO 160	LPSLPVSVQHHPRIGRDVFFEFVWMLRTELEKQ
A003500704	SEQ ID NO 161	NEDTYKGAYSGVGLALGKDSHLGRKDKVERGQRRK
A003500703	SEQ ID NO 162	TVMWCNLECARTTSEMSLRDPQHFMADMPRVTDVE
A003665356	SEQ ID NO 163	QSWVEGVSWLQPALESGFFTMTLAQQHVLALHAIS
A003500706	SEQ ID NO 164	ELSIKCNIFDLKIWMALGASRASILRMECLEKRDF
A003500707	SEQ ID NO 165	LPGESGSCEDGQSAPAQPPRRRTGTRACPPRAPLWR
A003500705	SEQ ID NO 166	VSVGTMQMAGEEASEDAKQKIFMQESDASNFLKRRG
A003665357	SEQ ID NO 167	APGRVNALQEPFFQAWFQVAVMTAPPESRHLPPWVPF
A003665358	SEQ ID NO 168	GCPSRWCRDAGVLEKVLKIKEQNVHNKTASTFLKKDV
A003665359	SEQ ID NO 169	RPVCTASAGSLPFAFCMVSTTMRSWWEIRGWEEQRLG
A003665389	SEQ ID NO 170	VVLSRHQAPFDPRPLPTPLLLTPRSARILDRGHAEM
A003500709	SEQ ID NO 171	LPNGISSRVMLHPYPFIFIISPPLKKLSIFARTLTNRN

FIG. 2 (Continuação)

A003500708	SEQ ID NO 172	PDLTIPEIPPKCGELKTELLGLKERKHKPQVSQQEELK
A003665360	SEQ ID NO 173	RIMGENTSYYDDPCKGTICRSHRALMRKAAPCFICMKLL
A003500710	SEQ ID NO 174	TVTQEAKEGSHADVSSVPVYPLNQTEKTTGKSERMHVAP
A003500711	SEQ ID NO 175	QVPHPRKKELELRDVLEAEKSKVKTPVDYASGESLLPGL
A003500712	SEQ ID NO 176	MPANRLSCYRKILKDHNCHNLPEGVADLTQIDVNVQDHF
A003500713	SEQ ID NO 177	APARWEWLYSIYRKGTKAQRRNVLRSPCAPPQPSWPCSVI
A003500714	SEQ ID NO 178	THPYLPRTL CVASEHCFSWRPLELWLPRAWPLPGLSPSG
A003500715	SEQ ID NO 179	ARRGCPSRWCRDAGVLEKVLKIKEQNVHNKTASTFLKKDV
A003500716	SEQ ID NO 180	EEVTEKPMMLTNFSEHSHIAQLVDSLVTCLFPLFHNHLLH
A003665361	SEQ ID NO 181	SYTFWREDYEGVGWGRDVRGPGTHEPLSAGRLLAPPSRPN
A003665363	SEQ ID NO 182	PSSTSKAPWSLWEPTGQLGFPHCPAVRNGAVKLDCLSPVLP
A003665362	SEQ ID NO 183	ISDTSQLTCCSHWDPPSSSHDKAVGLSPMWFGFLGGISNLRS
A003665364	SEQ ID NO 184	AVLPGMFLAPPLHSPVLPGMFLAPPLHSPVLISHFSKVGFRG
A003500717	SEQ ID NO 185	SPNPQLLTIPEAATILLASLQKSPEDDEKNFDQTRFLEDSSLNW

FIG. 3

FIG. 3a dimensões 1-7

pep_ID	Dim1	Dim2	Dim3	Dim4	Dim5	Dim6	Dim7
A003499707	0,201	0	0	0	0	0	0,2
A003499706	0,206	0	0	0	0	0	0,2
A003499485	0,231	0	0	0	0,329	0	0
A003499705	0,256	0	0	0	0	0	0,2
A003499704	0,348	0	0	0	0	0	0,2
A003499708	0	0	0,2	0,699	0	0	0
A003499711	0,898	0	0	0	0	0	0,2
A003499709	0	0,113	0	0	0	0	0,2
A003499710	0	0	0,2	0	0,509	0	0
A003499712	0,165	0	0	0	0	0	0,2
A003499713	0,235	0	0	0	0	0	0,2
A003499714	0	0,087	0	0	0	0	0,2
A003499715	0	0,053	0	0	0	0	0,2
A003499716	0,172	0	0	0	0	0	0,2
A003499723	0,218	0	0	0	0	0	0,2
A003499720	0,265	0	0	0	0	0	0,2
A003499721	0,354	0	0	0	0,309	0	0
A003499722	0,416	0	0	0	0	0	0,2
A003499718	0,512	0	0	0	0,19	0	0
A003499717	0	0	0	0	0	0	0,2
A003499719	0	0	0,2	0,196	0	0	0
A003499729	0,195	0	0	0	0	0	0,2
A003499726	0,293	0	0	0	0	0	0,2
A003499725	0,374	0	0	0	0	0	0,2
A003665334	0,413	0	0	0	0	0	0,2
A003499728	0,477	0	0	0	0	0	0,2
A003499727	0,679	0	0	0	0	0	0,2
A003499732	0,172	0	0	0	0,509	0	0
A003499734	0,231	0	0	0	0	0	0,2
A003499735	0,448	0	0	0	0	0	0,2
A003499731	0,63	0	0	0	0,294	0	0
A003499730	0	0	0,2	0,276	0	0	0
A003665335	0,164	0	0	0	0	0	0,2
A003499738	0,184	0	0	0	0	0	0,2
A003499739	0,204	0	0	0	0	0	0,2
A003499742	0,237	0	0	0	0	0	0,2
A003499737	0,264	0	0	0	0	0	0,2
A003499741	0,324	0	0	0	0	0	0,2
A003499740	0	0,302	0	0	0	0	0,2
A003499745	0,167	0	0	0	0	0	0,2
A003499744	0,219	0	0	0	0	0	0,2
A003499736	0,234	0	0	0	0	0,1473	0
A003499746	0,388	0	0	0	0	0	0,2
A003499743	0,515	0	0	0	0	0	0,2
A003499749	0,674	0	0	0	0	0	0,2
A003499747	0	0	0,2	0	0,425	0	0
A003499748	0	0,217	0	0	0	0	0,2
A003499750	0,181	0	0	0	0	0	0,2
A003499751	0,41	0	0	0	0	0	0,2

FIG. 3a (Continuação)

A003499752	0,467	0	0	0	0	0	0,2
A003499754	0	0	0,2	0	0,372	0	0
A003499759	0,161	0	0	0	0,287	0	0
A003499756	0,182	0	0	0	0	0	0,2
A003499757	0,218	0	0	0	0	0	0,2
A003499762	0,222	0	0	0	0	0	0,2
A003499755	0,278	0	0	0	0	0	0,2
A003499760	0,281	0	0	0	0	0	0,2
A003499758	0	0	0,2	0	0,093	0	0
A003499761	0	0	0,2	0,819	0	0	0
A003499767	0,192	0	0	0	0,67	0	0
A003499770	0,312	0	0	0	0	0	0,2
A003499765	0,385	0	0	0	0	0	0,2
A003499764	0,459	0	0	0	0,145	0	0
A003499766	0,514	0	0	0	0	0	0,2
A003499763	0	0	0,2	0	0,52	0	0
A003499768	0	0	0,2	0,821	0	0	0
A003499769	0	0	0,2	0	0,27	0	0
A003500540	0,15	0	0	0	0	0	0,2
A003500543	0,179	0	0	0	0	0	0,2
A003500541	0,364	0	0	0	0	0	0,2
A003500545	0,819	0	0	0	0,189	0	0
A003500539	0	0	0,2	0,655	0	0	0
A003500542	0	0	0,2	0,267	0	0	0
A003500544	0	0,072	0	0	0	0	0,2
A003665336	0	0,087	0	0	0	0	0,2
A003500546	0,218	0	0	0	0	0	0,2
A003500547	0,247	0	0	0	0	0	0,2
A003500548	0	0,48	0	0	0	0	0,2
A003500549	0	0	0,2	0	0,123	0	0
A003500550	0,251	0	0	0	0	0	0,2
A003500551	0	0	0,2	0,417	0	0	0
A003665387	0	0	0,2	0	0,25	0	0
A003500559	0,155	0	0	0	0	0	0,2
A003500553	0,164	0	0	0	0	0	0,2
A003500558	0,169	0	0	0	0	0	0,2
A003500560	0,174	0	0	0	0	0	0,2
A003500552	0,198	0	0	0	0	0	0,2
A003500556	0,271	0	0	0	0	0	0,2
A003500554	0,415	0	0	0	0	0	0,2
A003500555	0,583	0	0	0	0	0	0,2
A003500557	0	0,095	0	0	0	0	0,2
A003500566	0,163	0	0	0	0	0	0,2
A003500568	0,171	0	0	0	0	0	0,2
A003500565	0,19	0	0	0	0	0	0,2
A003500561	0,214	0	0	0	0	0	0,2
A003500563	0,252	0	0	0	0	0	0,2
A003500567	0,319	0	0	0	0	0	0,2
A003500564	0	0	0,2	0	0,302	0	0
A003500569	0	0	0,2	0,899	0	0	0
A003665337	0	0	0,2	0	0,23	0	0
A003665338	0	0	0,2	0	0,046	0	0
A003500573	0,687	0	0	0	0	0	0,2
A003500571	0,746	0	0	0	0	0	0,2

FIG. 3a (Continuação)

A003500562	0	0	0,2	0	0	0,1473	0
A003500570	0	0,167	0	0	0	0	0,2
A003500572	0	0,079	0	0	0	0	0,2
A003500574	0	0	0,2	0	0,119	0	0
A003665339	0,852	0	0	0	0	0	0,2
A003500578	0,23	0	0	0	0	0	0,2
A003500580	0,276	0	0	0	0,278	0	0
A003500579	0,341	0	0	0	0	0	0,2
A003500583	0,354	0	0	0	0	0	0,2
A003500581	0,412	0	0	0	0	0	0,2
A003500576	0	0	0	0	0	0	0,2
A003500582	0	0	0,2	0	0,509	0	0
A003500584	0	0	0,2	0	0,142	0	0
A003500585	0	0	0,2	0	0	0	0,2
A003500586	0	0,208	0	0	0	0	0,2
A003665340	0	0	0,2	0	0,063	0	0
A003500588	0,175	0	0	0	0	0	0,2
A003500589	0,23	0	0	0	0	0	0,2
A003500592	0,235	0	0	0	0	0	0,2
A003500591	0,286	0	0	0	0	0	0,2
A003500577	0	0	0,2	0	0	0,058	0
A003500587	0	0,023	0	0	0	0	0,2
A003500590	0	0	0,2	0	0,066	0	0
A003500593	0	0	0,2	0,211	0	0	0
A003500594	0	0,263	0	0	0	0	0,2
A003665341	0	0	0,2	0	0,317	0	0
A003665342	0	0,151	0	0	0	0	0,2
A003500687	0,153	0	0	0	0	0	0,2
A003500688	0,218	0	0	0	0	0	0,2
A003665344	0,229	0	0	0	0	0	0,2
A003665343	0,247	0	0	0	0	0	0,2
A003500689	0,524	0	0	0	0	0	0,2
A003500686	0	0	0,2	0	0	0,1384	0
A003665388	0	0	0,2	0	0,329	0	0
A003500690	0,183	0	0	0	0	0	0,2
A003500691	0,442	0	0	0	0	0	0,2
A003665345	0	0	0,2	0	0,123	0	0
A003500692	0,278	0	0	0	0	0,5759	0
A003500693	0,727	0	0	0	0	0	0,2
A003665348	0,262	0	0	0	0	0	0,2
A003500694	0,39	0	0	0	0	0	0,2
A003665346	0	0	0,2	0	0,103	0	0
A003665347	0,491	0	0	0	0	0	0,2
A003500698	0,183	0	0	0	0	0	0,2
A003500695	0,339	0	0	0	0	0	0,2
A003500697	0,41	0	0	0	0	0	0,2
A003665349	0	0	0,2	0	0,026	0	0
A003665350	0,4	0	0	0	0	0	0,2
A003500701	0,155	0	0	0	0	0	0,2
A003500699	0,261	0	0	0	0	0	0,2
A003500700	0,29	0	0	0	0	0	0,2
A003665351	0	0	0,2	0	0,255	0	0
A003665352	0	0	0,2	0	0,349	0	0
A003665355	0,295	0	0	0	0	0	0,2

FIG. 3a (Continuação)

A003500702	0	0	0,2	0	0	0	0,2
A003665353	0	0	0,2	0	0,254	0	0
A003665354	0	0	0,2	0	0,189	0	0
A003500704	0,554	0	0	0	0	0	0,2
A003500703	0,801	0	0	0	0	0	0,2
A003665356	0	0	0,2	0	0,175	0	0
A003500706	0,489	0	0	0	0	0	0,2
A003500707	0,594	0	0	0	0	0	0,2
A003500705	0	0	0,2	0	0,237	0	0
A003665357	0	0	0,2	0	0,151	0	0
A003665358	0,662	0	0	0	0	0	0,2
A003665359	0	0	0,2	0	0,226	0	0
A003665389	0	0	0,2	0	0,236	0	0
A003500709	0,18	0	0	0	0	0	0,2
A003500708	0,219	0	0	0	0	0	0,2
A003665360	0	0,038	0	0	0	0	0,2
A003500710	0,164	0	0	0	0	0	0,2
A003500711	0,165	0	0	0	0	0	0,2
A003500712	0	0	0,2	0	0	0	0,2
A003500713	0,17	0	0	0	0	0	0,2
A003500714	0,268	0	0	0	0	0	0,2
A003500715	0,297	0	0	0	0	0	0,2
A003500716	0	0	0,2	0	0,519	0	0
A003665361	0	0	0,2	0	0,46	0	0
A003665363	0,355	0	0	0	0	0	0,2
A003665362	0	0	0,2	0	0,158	0	0
A003665364	0	0	0,2	0	0,33	0	0
A003500717	0,776	0	0	0	0	0	0,2

FIG. 3b: dimensões 8-14:

pep_ID	Dim8	Dim9	Dim10	Dim11	Dim12	Dim13	Dim14
A003499707	0,1667	0	0,1667	0,1667	0	0	0
A003499706	0	0,1667	0	0,1667	0,3333	0,1667	0
A003499485	0,3334	0,3333	0	0,3334	0	0	0
A003499705	0	0	0,1667	0,3333	0,1667	0,1667	0
A003499704	0,1667	0	0	0,1667	0,1667	0	0
A003499708	0,1429	0,2857	0	0	0,1429	0,2857	0
A003499711	0	0	0	0,25	0,125	0	0,125
A003499709	0,125	0	0	0,125	0,25	0,25	0,125
A003499710	0,125	0,375	0	0,25	0	0,125	0,125
A003499712	0,2222	0	0,1111	0	0	0,1111	0
A003499713	0,2222	0,1111	0,1111	0	0	0	0
A003499714	0,1111	0	0	0,1111	0,1111	0,1111	0
A003499715	0,1111	0,1111	0	0,5556	0	0	0
A003499716	0	0,1	0	0,3	0,1	0,3	0
A003499723	0,2	0	0,2	0,2	0,1	0	0
A003499720	0	0,2	0,1	0,1	0,3	0	0,1
A003499721	0,1	0	0,1	0,1	0	0	0
A003499722	0,3	0	0	0,1	0	0	0
A003499718	0	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0
A003499717	0,1	0,1	0,2	0,3	0	0	0
A003499719	0	0,3	0	0,4	0	0,2	0,3
A003499729	0,0909	0	0,1818	0,0909	0,1818	0,0909	0
A003499726	0	0	0,0909	0,1818	0,2727	0,1818	0
A003499725	0	0,2727	0	0,3636	0,2727	0	0,1818
A003665334	0,1818	0	0,1818	0,1818	0,0909	0,1818	0,1818
A003499728	0,0909	0,1818	0	0,2727	0,0909	0,0909	0
A003499727	0	0	0,0909	0,1818	0,0909	0	0,0909
A003499732	0,0833	0,1666	0,0833	0,3333	0,1667	0,1666	0,1667
A003499734	0	0,0833	0,3334	0,0833	0	0,3333	0
A003499735	0	0,25	0	0,25	0,1667	0	0
A003499731	0,0833	0,25	0,0833	0,25	0,0833	0,1667	0
A003499730	0,0833	0,25	0	0,25	0,1667	0,25	0,0833
A003665335	0,0833	0	0,0833	0,1666	0,0833	0,25	0
A003499738	0,0769	0,1538	0,1538	0,2307	0	0	0
A003499739	0,1538	0,1538	0,1538	0,1538	0,0769	0,1538	0,1538
A003499742	0,0769	0,0769	0,0769	0,3846	0,0769	0,0769	0
A003499737	0	0	0,1538	0,3846	0,3077	0	0,1538
A003499741	0,3077	0	0,0769	0,2307	0	0	0
A003499740	0	0	0	0,4615	0,2308	0,1538	0
A003499745	0	0,0714	0,1428	0,1428	0,0714	0,2143	0
A003499744	0	0,0714	0,0714	0,2142	0,1429	0,0714	0,0714
A003499736	0,1429	0	0,1428	0,2858	0,0714	0,0714	0,1429
A003499746	0,2143	0	0,0714	0,2143	0	0	0,0714
A003499743	0	0,1429	0	0,3572	0,0714	0,2857	0,0714
A003499749	0,0714	0,2143	0	0,5	0,0714	0,0714	0,2143
A003499747	0,0714	0,0714	0,0714	0,2857	0,0714	0,0714	0
A003499748	0,3572	0,0714	0	0,0714	0,0714	0,0714	0
A003499750	0,0667	0	0,0667	0,2001	0,3333	0,1333	0,0667
A003499751	0,0667	0,0667	0	0,1334	0,2	0,0667	0,0667
A003499752	0,1334	0,1334	0,0667	0,2	0,1333	0,0667	0,0667
A003499754	0,2	0,0667	0	0,1334	0,0667	0,2	0,0667

FIG. 3b (Continuação)

A003499759	0,25	0,125	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	0
A003499756	0,25	0	0,125	0,1875	0	0,1875	0,125
A003499757	0,125	0	0,0625	0,25	0,25	0,125	0,125
A003499762	0,0625	0,125	0,0625	0,125	0,0625	0,0625	0
A003499755	0,0625	0,125	0,0625	0,1875	0,125	0,125	0,0625
A003499760	0,0625	0,25	0,125	0,25	0	0,125	0,125
A003499758	0	0,3125	0,125	0,25	0,0625	0,0625	0,1875
A003499761	0,0625	0,25	0	0,25	0,1875	0,125	0
A003499767	0,1764	0,1176	0,0588	0,2352	0	0,2352	0
A003499770	0,1176	0,1176	0	0,4117	0,0588	0,1176	0,1176
A003499765	0,1764	0,0588	0,1176	0,1176	0	0,1764	0
A003499764	0,0588	0,1176	0,1176	0,2352	0	0,2352	0,1176
A003499766	0,0588	0,0588	0	0,3528	0,0588	0,0588	0,1176
A003499763	0	0,1764	0,1176	0,2353	0	0,1176	0
A003499768	0,0588	0,2941	0,0588	0,2353	0,1176	0,1176	0,1765
A003499769	0,1176	0,1765	0,1176	0,1176	0,0588	0,2353	0
A003500540	0,1667	0	0,0556	0,2222	0,1111	0,2778	0
A003500543	0,1111	0,2222	0	0,2778	0,0556	0,1111	0
A003500541	0,1667	0,1111	0,1112	0,2778	0	0	0,0556
A003500545	0,2223	0,1111	0,2223	0,1667	0	0,0556	0
A003500539	0,1667	0,2778	0	0,2223	0,1667	0	0,1667
A003500542	0,1112	0,1667	0	0,2223	0,2778	0,1667	0,1667
A003500544	0,2223	0,1112	0,1667	0,1111	0	0,1111	0
A003665336	0,2778	0	0,1667	0,0556	0,0556	0,0556	0,0556
A003500546	0,0526	0,0526	0	0,5263	0,1579	0,0526	0,3684
A003500547	0,2105	0,2106	0,1053	0,2105	0	0,1053	0,0526
A003500548	0,0526	0,1579	0	0,1579	0,0526	0,2106	0,1053
A003500549	0	0,3158	0,0526	0,2105	0,1053	0,2105	0,1579
A003500550	0,25	0,15	0	0,25	0	0,1	0,05
A003500551	0,05	0,25	0	0,45	0,05	0,1	0,15
A003665387	0,1	0,05	0,15	0,25	0,1	0,2	0,15
A003500559	0,1429	0,1429	0,0476	0,1428	0	0,0952	0
A003500553	0,2381	0,0952	0,1905	0,0952	0	0,1429	0,0476
A003500558	0,0952	0,0952	0,0476	0,381	0,1429	0	0,1429
A003500560	0,1428	0	0,0476	0,2381	0,0476	0,0952	0,0476
A003500552	0	0,0952	0,0476	0,2857	0,0476	0,3334	0,2381
A003500556	0,0476	0,0476	0,2381	0,3333	0,0952	0,0476	0,0952
A003500554	0,1428	0,1905	0,0476	0,1428	0,1429	0,1904	0,0476
A003500555	0,1428	0,0952	0,0952	0,238	0,0476	0,1428	0
A003500557	0,0476	0,1428	0,0476	0,238	0,0476	0,1905	0
A003500566	0,091	0,1818	0,1364	0,0455	0,0455	0,1364	0
A003500568	0,091	0,0455	0	0,2728	0,0909	0,2728	0,0909
A003500565	0,2274	0,091	0,0455	0,1364	0,1818	0,1819	0,0455
A003500561	0,3182	0,0455	0,1364	0	0,0455	0,091	0
A003500563	0,0909	0,0455	0	0,3183	0,1364	0,2273	0,1364
A003500567	0,2273	0,0909	0,091	0,1364	0	0,0909	0,0455
A003500564	0,091	0,1819	0,0455	0,2728	0,0455	0,0455	0
A003500569	0,1364	0,1818	0,0455	0,1364	0,1364	0,2273	0,0909
A003665337	0,091	0,0909	0,0909	0,1819	0,2273	0,1818	0,0455
A003665338	0,1364	0,1364	0,0455	0,1819	0,0909	0,2273	0
A003500573	0,2174	0,1305	0,0435	0,087	0,0435	0,1305	0,0435
A003500571	0	0,087	0,0435	0,2609	0,0435	0,2174	0
A003500562	0,2174	0,1304	0,087	0,174	0,087	0,0435	0,087
A003500570	0,1305	0,1304	0,0435	0,261	0,0435	0,2174	0,087

FIG. 3b (Continuação)

A003500572	0,1305	0,0435	0	0,2609	0,1304	0,174	0,087
A003500574	0,0435	0,2174	0,0435	0,4782	0,087	0,1305	0,1739
A003665339	0,1739	0,1305	0,087	0,2175	0,087	0,1304	0,087
A003500578	0,0417	0,3333	0	0,1666	0,25	0,0417	0,0833
A003500580	0,0834	0,0833	0,125	0,375	0,0417	0,0833	0,125
A003500579	0,0834	0,0417	0,125	0,1667	0,125	0,0834	0,125
A003500583	0,125	0,125	0,0417	0,3333	0,125	0,0417	0,0417
A003500581	0,1667	0,0833	0,0417	0,2917	0,0417	0,0417	0,0417
A003500576	0,0833	0,125	0,0833	0,1667	0,0833	0,25	0
A003500582	0,0833	0,1667	0,0834	0,2501	0,125	0,1667	0,1667
A003500584	0,25	0,25	0,0417	0,25	0	0	0
A003500585	0,0834	0,0417	0,0417	0,2917	0,125	0,1666	0,0833
A003500586	0,0833	0,0834	0	0,375	0,125	0,0833	0,1667
A003665340	0,2083	0,125	0,125	0,2084	0,1667	0,125	0,0417
A003500588	0,12	0,16	0,12	0,16	0,04	0,04	0,12
A003500589	0,2	0,12	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
A003500592	0,24	0,04	0,08	0,12	0,08	0,2	0
A003500591	0,16	0,04	0,08	0,12	0,12	0,16	0,08
A003500577	0,08	0,32	0	0,4	0,08	0,04	0,16
A003500587	0,2	0,08	0,04	0,12	0,12	0,16	0,08
A003500590	0,04	0,2	0,2	0,2	0,08	0,08	0
A003500593	0,2	0,08	0,12	0,16	0,04	0,12	0
A003500594	0,24	0,04	0,12	0,2	0,04	0,08	0,04
A003665341	0,04	0,28	0,04	0,2	0,16	0,16	0,12
A003665342	0,2	0,12	0,12	0,12	0,04	0,04	0,04
A003500687	0,0769	0,2693	0,0385	0,2308	0,0769	0,0769	0
A003500688	0,1154	0,0385	0,0769	0,2308	0	0,2307	0,0385
A003665344	0,0385	0,0769	0,0385	0,2308	0	0,3846	0,1154
A003665343	0,1154	0	0,0385	0,2692	0,0769	0,1539	0,0769
A003500689	0,2308	0,2307	0,077	0,077	0,1154	0	0
A003500686	0,1538	0,2308	0,0385	0,2692	0,0385	0,1539	0,1538
A003665388	0,1923	0,1923	0,0385	0,2693	0,1154	0	0,0385
A003500690	0,1852	0,2592	0,1852	0,111	0,037	0,074	0,037
A003500691	0,2142	0,1071	0,0714	0,2142	0,1429	0,1786	0,1071
A003665345	0,0714	0,0714	0,1071	0,0714	0,1071	0,2142	0
A003500692	0,2069	0,069	0,138	0,2759	0,1034	0,0345	0,069
A003500693	0,1725	0,0345	0,0345	0,2759	0	0,1035	0,069
A003665348	0,2333	0,0666	0,1666	0,1333	0	0,1	0
A003500694	0,1333	0,0333	0,1334	0,2667	0,1333	0,0667	0,0667
A003665346	0,2	0,1	0,0333	0,3	0,1	0,2	0,1
A003665347	0,1666	0,1333	0	0,2	0,1	0,1334	0,1
A003500698	0,2903	0,0323	0	0,1936	0,1613	0,0968	0,0968
A003500695	0,1291	0,129	0,0645	0,2259	0,0968	0,1936	0,0323
A003500697	0,0968	0,0323	0,0968	0,2258	0,0968	0,2258	0,0323
A003665349	0,129	0,0968	0,0968	0,1614	0,129	0,2258	0,0323
A003665350	0,125	0,1562	0,0624	0,1875	0,1562	0,0624	0,0625
A003500701	0,0606	0,1515	0,0303	0,2121	0,1212	0,0606	0,0606
A003500699	0,1212	0,0606	0,0303	0,2121	0,0909	0,2424	0,0909
A003500700	0,1212	0,0606	0,0909	0,1818	0,0909	0,1818	0,0303
A003665351	0,1212	0,1212	0,0606	0,2424	0,1515	0,1818	0,0909
A003665352	0,0303	0,1818	0,0303	0,303	0,1515	0,1212	0,1212
A003665355	0,0294	0,1176	0,0294	0,2941	0,0882	0,2058	0,0588
A003500702	0,147	0,0882	0,0882	0,2352	0,0588	0,1176	0,0882
A003665353	0,0882	0,147	0	0,294	0,1176	0,1765	0,0588

FIG. 3b (Continuação)

A003665354	0,147	0,1764	0,1176	0,2058	0,0882	0,0882	0
A003500704	0,0857	0,1429	0,0571	0,2856	0	0,0857	0,0571
A003500703	0,1429	0,1429	0,0572	0,1428	0,0571	0,1428	0,0571
A003665356	0,1428	0,0857	0,1428	0,2571	0,0286	0,1714	0,1143
A003500706	0,0834	0,0833	0,0834	0,25	0	0,0833	0,0833
A003500707	0,1112	0,1667	0,0278	0,2222	0,1944	0,1389	0,1111
A003500705	0,2222	0,0556	0,0556	0,25	0	0,1389	0,1111
A003665357	0,1667	0,1111	0,1667	0,25	0,1667	0,0556	0,1111
A003665358	0,1352	0,0811	0,054	0,2162	0,027	0,1082	0,0541
A003665359	0,1081	0,1081	0,1352	0,2433	0,0541	0,1892	0,0811
A003665389	0,054	0,2163	0,027	0,1621	0,1622	0,1082	0,0811
A003500709	0,0789	0,1052	0,1052	0,2105	0,1316	0,1579	0,0263
A003500708	0,2368	0,0526	0	0,1315	0,1053	0,0789	0
A003665360	0,0526	0,1052	0,0526	0,2104	0,0526	0,1052	0,0789
A003500710	0,1795	0,0769	0,0256	0,2564	0,0769	0,2052	0,0769
A003500711	0,1282	0,0769	0,0256	0,2052	0,1026	0,1025	0,0513
A003500712	0,1795	0,1282	0,0512	0,2051	0,0513	0,0512	0,0513
A003500713	0,1	0,125	0,125	0,2	0,15	0,125	0,075
A003500714	0,05	0,125	0,125	0,125	0,175	0,15	0,05
A003500715	0,125	0,125	0,05	0,225	0,025	0,1	0,05
A003500716	0,15	0,125	0,075	0,125	0,05	0,15	0,025
A003665361	0,1	0,175	0,125	0,25	0,125	0,1	0,05
A003665363	0,0732	0,0488	0,0732	0,2196	0,1463	0,1708	0,0732
A003665362	0,0488	0,0732	0,0976	0,1708	0,0488	0,2683	0,0244
A003665364	0	0,119	0,0952	0,2618	0,1905	0,0952	0,0476
A003500717	0,25	0,0227	0,0682	0,1137	0,0909	0,1364	0,0682

FIG. 3c: dimensões 15-21:

pep_ID	Dim15	Dim16	Dim17	Dim18	Dim19	Dim20	Dim21
A003499707	0	0,1667	0,1667	0,1667	0	0	0
A003499706	0	0	0	0,1667	0	0	0
A003499485	0	0,1667	0	0,1667	0	0	0,1667
A003499705	0	0	0	0,3333	0	0	0
A003499704	0	0,1667	0	0	0	0,1667	0
A003499708	0	0	0	0	0	0	0
A003499711	0	0	0	0,125	0	0	0
A003499709	0	0	0	0	0	0	0
A003499710	0	0	0	0,125	0	0	0
A003499712	0	0,1111	0	0	0	0	0,1111
A003499713	0,1111	0,2222	0,1111	0	0	0	0
A003499714	0	0	0	0	0	0	0
A003499715	0	0	0	0,5556	0	0	0
A003499716	0	0	0	0,2	0	0	0
A003499723	0	0	0,2	0,2	0	0	0,1
A003499720	0,1	0	0	0	0	0	0
A003499721	0	0,1	0	0	0	0	0
A003499722	0,1	0,1	0	0	0	0	0
A003499718	0	0	0,2	0,2	0	0	0
A003499717	0	0,1	0,1	0,2	0	0	0
A003499719	0	0	0	0,1	0	0	0
A003499729	0	0	0,0909	0	0	0,0909	0,0909
A003499726	0	0	0	0,1818	0	0	0
A003499725	0	0	0	0,0909	0	0,0909	0
A003665334	0	0	0,0909	0	0	0	0
A003499728	0	0,0909	0	0,1818	0	0,0909	0
A003499727	0,1818	0	0,0909	0	0	0,0909	0
A003499732	0	0	0,0833	0,0833	0,0833	0	0
A003499734	0	0	0	0,0833	0	0	0
A003499735	0,1667	0	0	0,1667	0,0833	0	0
A003499731	0	0	0	0	0,0833	0,1667	0,0833
A003499730	0	0,0833	0	0	0	0	0
A003665335	0,1667	0	0	0,0833	0	0	0
A003499738	0,0769	0,0769	0,0769	0,1538	0	0,0769	0
A003499739	0	0	0,0769	0	0,0769	0	0
A003499742	0	0	0,0769	0,2308	0	0	0
A003499737	0	0	0,0769	0,2308	0	0	0
A003499741	0	0,3077	0,0769	0,1538	0	0,0769	0
A003499740	0	0	0	0,3077	0	0	0
A003499745	0,0714	0	0	0,0714	0,0714	0,0714	0
A003499744	0,1429	0	0	0,0714	0	0	0
A003499736	0	0	0	0,1429	0	0	0
A003499746	0,0714	0	0	0,1429	0	0	0
A003499743	0	0	0	0,1429	0	0	0
A003499749	0	0	0	0,2857	0,0714	0	0,0714
A003499747	0,1429	0	0,0714	0,2143	0	0	0
A003499748	0	0,1429	0	0	0,0714	0	0
A003499750	0,1333	0	0	0	0	0,0667	0
A003499751	0,2	0	0	0,0667	0,0667	0	0,0667
A003499752	0	0,0667	0,0667	0	0,0667	0	0
A003499754	0	0,0667	0	0	0	0,0667	0

FIG. 3c (Continuação)

A003499759	0	0	0,0625	0	0,0625	0,0625	0,125
A003499756	0,0625	0,1875	0,0625	0,0625	0	0	0
A003499757	0	0	0,0625	0	0	0,0625	0,0625
A003499762	0,1875	0,0625	0	0,0625	0,0625	0,0625	0
A003499755	0	0	0,0625	0,0625	0	0	0
A003499760	0	0,0625	0,125	0,125	0	0	0
A003499758	0,0625	0	0,0625	0	0,125	0	0
A003499761	0	0	0	0,0625	0,125	0,0625	0
A003499767	0	0,0588	0	0,1176	0,0588	0	0,0588
A003499770	0,0588	0	0	0,2353	0	0	0
A003499765	0	0,1176	0,1176	0,1176	0,0588	0	0,0588
A003499764	0	0,0588	0,0588	0	0	0	0
A003499766	0	0	0	0,0588	0,0588	0,1176	0,0588
A003499763	0	0	0,0588	0,2353	0,1176	0	0
A003499768	0	0	0,0588	0,0588	0	0	0
A003499769	0	0,0588	0,0588	0	0	0	0
A003500540	0	0	0,0556	0,1111	0	0	0
A003500543	0	0	0	0,1667	0	0,1111	0,1111
A003500541	0,1111	0,0556	0	0,2222	0	0	0
A003500545	0	0,1667	0,1667	0,0556	0	0	0
A003500539	0	0,1111	0	0	0	0	0,0556
A003500542	0	0,0556	0	0,0556	0	0	0
A003500544	0	0,1111	0,1667	0	0,0556	0	0,0556
A003665336	0	0,1111	0,1667	0	0	0	0,1111
A003500546	0	0,0526	0	0,1579	0	0	0
A003500547	0	0,0526	0,1053	0,1579	0,1053	0	0,1053
A003500548	0,1053	0	0	0	0	0	0
A003500549	0	0	0	0	0	0,0526	0
A003500550	0	0,2	0	0,1	0,05	0	0
A003500551	0	0,05	0	0,25	0,1	0	0
A003665387	0	0,05	0,15	0,1	0	0	0,05
A003500559	0,0476	0	0,0476	0,0476	0,1429	0,0476	0
A003500553	0,0476	0	0,1429	0,0476	0,0952	0	0,0952
A003500558	0	0	0	0,1429	0,0476	0	0
A003500560	0,0952	0	0	0,0476	0	0	0,0476
A003500552	0,0952	0	0,0476	0	0	0	0
A003500556	0	0,0476	0,1429	0,1429	0	0	0
A003500554	0	0,0476	0,0476	0,0952	0,1429	0	0
A003500555	0,0952	0,0952	0,0476	0,0952	0	0,0476	0
A003500557	0	0	0	0,0952	0,0476	0,0476	0,0476
A003500566	0	0	0,0909	0	0,1818	0	0,0455
A003500568	0,0909	0,0455	0	0	0,0455	0,0455	0
A003500565	0,0455	0,1364	0	0,0909	0,0455	0	0,0455
A003500561	0	0,1818	0,0909	0	0	0	0,0909
A003500563	0,0909	0	0	0,1364	0,0455	0	0
A003500567	0	0,1818	0,0455	0,0909	0	0	0
A003500564	0	0,0455	0,0455	0,0455	0,1364	0,0909	0
A003500569	0	0	0	0	0,0909	0	0
A003665337	0,0455	0,0455	0,0909	0,0909	0	0	0
A003665338	0	0,0455	0,0455	0,1364	0	0	0
A003500573	0	0,1304	0	0	0,0435	0	0
A003500571	0,0435	0	0	0,1304	0,087	0,087	0
A003500562	0	0,0435	0	0,087	0	0	0,0435
A003500570	0,0435	0,087	0	0,0435	0,1304	0,087	0,0435

FIG. 3c (Continuação)

A003500572	0	0,0435	0	0,1304	0	0	0
A003500574	0	0,0435	0	0,1304	0	0,0435	0
A003665339	0	0,1304	0,087	0,0435	0,087	0,0435	0
A003500578	0	0,0417	0	0,0833	0	0	0
A003500580	0	0,0417	0,0417	0,1667	0	0	0
A003500579	0	0	0,0833	0,0417	0	0	0,0417
A003500583	0,0833	0,0417	0,0417	0,2083	0	0	0
A003500581	0,0417	0,0417	0	0,1667	0,0833	0	0,0417
A003500576	0	0,0833	0	0,0417	0,0833	0,0833	0
A003500582	0	0	0,0417	0,0417	0,0417	0,0417	0
A003500584	0	0,0417	0	0,0417	0,0417	0,125	0
A003500585	0,0417	0,0417	0,0417	0,1667	0,0417	0	0
A003500586	0	0,0833	0	0,125	0,0417	0	0
A003665340	0	0	0	0,125	0	0,0417	0,0833
A003500588	0	0,04	0	0,04	0,04	0	0
A003500589	0,08	0	0,08	0	0,04	0	0,04
A003500592	0,04	0	0,08	0,08	0	0,04	0
A003500591	0,08	0,12	0,04	0	0	0	0,04
A003500577	0	0	0	0,16	0,08	0	0
A003500587	0	0,2	0	0	0	0,04	0
A003500590	0	0,04	0,08	0	0,12	0,04	0
A003500593	0,04	0,08	0,08	0,08	0	0,04	0,08
A003500594	0,04	0,12	0	0,04	0	0	0,04
A003665341	0	0,04	0	0,04	0	0,04	0
A003665342	0	0,04	0,08	0,04	0,08	0	0,12
A003500687	0	0	0,0385	0,1154	0,0385	0,0769	0,0769
A003500688	0,0385	0,0769	0,0769	0,1538	0	0	0,0385
A003665344	0,0769	0,0385	0,0385	0	0	0,0769	0
A003665343	0	0,1154	0	0,0769	0	0	0
A003500689	0,0769	0,1154	0,0385	0	0,1538	0,0385	0,0769
A003500686	0,0385	0,0769	0	0,0769	0,0385	0,0385	0
A003665388	0	0,0769	0,0385	0,1154	0,0385	0	0,0769
A003500690	0	0,0741	0	0,037	0,1481	0	0,037
A003500691	0	0,0714	0	0,0714	0,0357	0	0,0357
A003665345	0	0,0357	0	0,0357	0,0357	0	0,0357
A003500692	0	0,0345	0,069	0,1034	0	0,0345	0,1034
A003500693	0	0,069	0,0345	0,0345	0,0345	0,0345	0,069
A003665348	0	0,1	0,1	0,0333	0,0333	0	0,1
A003500694	0	0,0667	0,0667	0,1667	0,0333	0	0,0333
A003665346	0	0,0333	0	0,1	0,0333	0	0,0667
A003665347	0,0667	0,0333	0	0,0333	0,0333	0	0
A003500698	0	0,129	0	0,0645	0,0323	0	0,0968
A003500695	0	0,0968	0	0,0323	0,0645	0,0645	0,0323
A003500697	0,0645	0	0	0,129	0,0323	0	0
A003665349	0	0,129	0,0968	0,0645	0,0645	0,0323	0
A003665350	0	0,0938	0,0312	0,0625	0,0312	0	0
A003500701	0,0606	0	0	0,0606	0,0303	0	0
A003500699	0,0303	0,0303	0,0303	0,0303	0	0,0303	0,0303
A003500700	0	0,0909	0,0909	0,0303	0	0,0909	0,0303
A003665351	0,0606	0,0909	0	0,1212	0	0	0
A003665352	0	0,0303	0,0303	0,1515	0	0	0
A003665355	0,0588	0	0	0,1765	0,0294	0	0,0294
A003500702	0,0588	0,0882	0	0,0882	0	0,0294	0,0294
A003665353	0	0,0588	0	0,1176	0,0588	0	0

FIG. 3c (Continuação)

A003665354	0	0,0882	0,0882	0,0588	0,0588	0,0294	0
A003500704	0	0,0571	0	0,1714	0,0286	0	0
A003500703	0,0571	0,0857	0,0286	0	0,0286	0	0,0286
A003665356	0	0,0571	0,0571	0,0571	0,0571	0,0286	0
A003500706	0,0556	0,0556	0,0556	0,0278	0	0,1389	0,0278
A003500707	0,0556	0,0556	0	0,1111	0	0	0
A003500705	0	0,1111	0,0556	0,0833	0	0,0278	0,0278
A003665357	0	0,0556	0,1111	0,0278	0,0278	0	0,0278
A003665358	0,0541	0,0541	0,027	0,027	0,027	0,027	0,0541
A003665359	0,0541	0,0811	0,0541	0,0811	0	0,027	0
A003665389	0	0,027	0,027	0,027	0,0541	0,027	0
A003500709	0	0	0,0789	0,0263	0,0263	0,1316	0,0789
A003500708	0,0263	0,1579	0	0,0526	0,0263	0,0526	0
A003665360	0,1053	0,0263	0,0263	0,0526	0,0263	0,0789	0,0263
A003500710	0	0,1026	0	0,0513	0,0513	0	0,0256
A003500711	0	0,1282	0	0,0513	0,0256	0	0
A003500712	0,0513	0,0256	0,0256	0,0256	0,0769	0,0513	0,1026
A003500713	0,05	0,025	0	0,025	0	0,05	0,025
A003500714	0,05	0,05	0,025	0,05	0,05	0	0
A003500715	0,05	0,05	0,025	0,05	0,025	0,025	0,05
A003500716	0	0,075	0,075	0	0,125	0,025	0,05
A003665361	0	0,075	0,025	0,15	0,025	0	0,025
A003665363	0,0488	0,0244	0,0244	0,0732	0,0244	0	0,0244
A003665362	0,0488	0	0,0488	0,0976	0,0488	0,0244	0,0244
A003665364	0	0	0,0952	0,0952	0,0714	0,0238	0
A003500717	0	0,1136	0,0455	0	0	0,0455	0,0682

FIG. 3d: dimensões 22-28:

pep_ID	Dim22	Dim23	Dim24	Dim25	Dim26	Dim27	Dim28
A003499707	0	0	0	0	0	0	0
A003499706	0	0,1667	0,1667	0	0	0	0
A003499485	0	0,3333	0	0	0	0,1667	0
A003499705	0	0	0	0,1667	0	0	0,1667
A003499704	0	0	0	0	0	0	0
A003499708	0,1429	0,2857	0,2857	0	0	0	0
A003499711	0	0	0	0	0	0	0
A003499709	0,125	0	0,125	0,125	0	0	0
A003499710	0,125	0,375	0,125	0	0	0	0
A003499712	0	0	0,1111	0	0	0	0,1111
A003499713	0	0,1111	0	0	0	0	0
A003499714	0,1111	0	0	0,1111	0	0,1111	0
A003499715	0,1111	0,1111	0	0	0	0	0
A003499716	0	0,1	0,2	0,1	0	0,1	0
A003499723	0,1	0	0	0	0	0	0
A003499720	0	0,2	0	0	0	0	0,1
A003499721	0	0	0	0	0	0,1	0
A003499722	0,2	0	0	0	0	0,1	0
A003499718	0	0,1	0,2	0	0	0	0
A003499717	0	0,1	0	0	0	0,1	0,1
A003499719	0	0,3	0,2	0	0	0	0
A003499729	0	0	0,0909	0	0	0	0
A003499726	0	0	0,1818	0	0	0	0,0909
A003499725	0	0,2727	0	0	0	0	0
A003665334	0,1818	0	0,1818	0	0	0	0,0909
A003499728	0	0,1818	0	0,0909	0	0	0
A003499727	0	0	0	0	0	0	0
A003499732	0,0833	0,0833	0,0833	0,0833	0	0,0833	0
A003499734	0	0,0833	0,0833	0,25	0	0	0,1667
A003499735	0	0,1667	0	0	0	0,0833	0
A003499731	0	0,1667	0,1667	0	0	0,0833	0
A003499730	0	0,25	0,25	0	0	0,1667	0
A003665335	0,0833	0	0,1667	0,0833	0	0,0833	0,0833
A003499738	0	0,1538	0	0	0	0	0,0769
A003499739	0,1538	0,0769	0,1538	0	0	0	0,0769
A003499742	0,0769	0,0769	0	0,0769	0	0,1538	0
A003499737	0	0	0	0	0	0	0,0769
A003499741	0	0	0	0	0	0	0
A003499740	0	0	0,0769	0,0769	0	0,1538	0
A003499745	0	0	0,0714	0,1429	0	0	0,0714
A003499744	0	0,0714	0,0714	0	0	0,0714	0,0714
A003499736	0,1429	0	0	0,0714	0	0	0,0714
A003499746	0,2143	0	0	0	0	0	0
A003499743	0	0,1429	0,2857	0	0	0,1429	0
A003499749	0	0,1429	0,0714	0	0	0	0
A003499747	0,0714	0,0714	0	0,0714	0	0,0714	0
A003499748	0,2143	0	0,0714	0	0	0,0714	0
A003499750	0,0667	0	0,1333	0	0	0,0667	0,0667
A003499751	0	0	0,0667	0	0	0	0
A003499752	0,0667	0,0667	0	0,0667	0	0,1333	0
A003499754	0,1333	0,0667	0,0667	0,1333	0	0	0

FIG. 3d (Continuação)

A003499759	0,125	0,0625	0	0,125	0	0	0
A003499756	0,0625	0	0,125	0,0625	0	0	0
A003499757	0,0625	0	0,0625	0,0625	0	0,0625	0
A003499762	0	0,0625	0	0,0625	0	0	0,0625
A003499755	0,0625	0,125	0,125	0	0	0,0625	0
A003499760	0	0,25	0,0625	0,0625	0	0	0
A003499758	0	0,1875	0,0625	0	0	0,0625	0,0625
A003499761	0,0625	0,125	0,125	0	0	0,125	0
A003499767	0,0588	0,0588	0,1176	0,1176	0	0,1176	0
A003499770	0,1176	0,1176	0,1176	0	0	0,0588	0
A003499765	0	0	0,1176	0,0588	0	0	0
A003499764	0	0,1176	0,1176	0,1176	0	0,1176	0
A003499766	0	0	0,0588	0	0	0,0588	0
A003499763	0	0,0588	0	0,1176	0	0	0
A003499768	0,0588	0,2941	0,1176	0	0	0	0
A003499769	0,0588	0,1765	0,2353	0	0	0,1176	0
A003500540	0,1667	0	0,1667	0,1111	0	0,1111	0
A003500543	0	0,2222	0,1111	0	0	0	0
A003500541	0,1111	0,1111	0	0	0	0	0,0556
A003500545	0,0556	0,1111	0	0,0556	0	0,1111	0,0556
A003500539	0	0,2778	0	0	0	0,0556	0
A003500542	0,0556	0,1667	0,1667	0	0	0	0
A003500544	0,0556	0,0556	0,1111	0	0	0,1111	0
A003665336	0,0556	0	0	0,0556	0	0	0
A003500546	0	0,0526	0	0,0526	0	0	0
A003500547	0,0526	0,1053	0,1053	0	0	0	0
A003500548	0,0526	0,1579	0,1053	0,1053	0	0,0526	0
A003500549	0	0,3158	0,2105	0	0	0	0
A003500550	0,05	0,1	0,05	0,05	0	0,1	0
A003500551	0	0,15	0,1	0	0	0,05	0
A003665387	0	0,05	0,15	0,05	0	0	0
A003500559	0,1429	0	0,0952	0	0	0,0476	0
A003500553	0,1429	0	0,1429	0	0	0	0,0476
A003500558	0,0952	0,0476	0	0	0	0,0952	0
A003500560	0,0952	0	0,0952	0	0	0,1429	0,0476
A003500552	0	0,0952	0,1905	0,1429	0	0,0476	0
A003500556	0	0,0476	0	0,0476	0	0,0952	0,0476
A003500554	0,0952	0,0476	0,0952	0,0952	0	0	0
A003500555	0,0476	0,0952	0,0476	0,0952	0	0,0952	0
A003500557	0	0,0952	0,0476	0,1429	0	0,0952	0,0476
A003500566	0,0455	0	0,0909	0,0455	0	0,0455	0
A003500568	0,0455	0	0,0455	0,2273	0	0,1364	0
A003500565	0,0455	0,0455	0,1364	0,0455	0	0	0,0455
A003500561	0,0455	0,0455	0,0455	0,0455	0	0	0,0455
A003500563	0,0909	0	0,0909	0,1364	0	0,0455	0
A003500567	0,0455	0,0909	0	0,0909	0	0	0,0455
A003500564	0,0455	0,0455	0,0455	0	0	0,1364	0
A003500569	0,1364	0,0909	0,1818	0,0455	0	0,0455	0,0455
A003665337	0,0455	0,0909	0,1818	0	0	0,0455	0
A003665338	0,0909	0,1364	0,0455	0,1818	0	0,0455	0
A003500573	0,087	0,087	0,0435	0,087	0	0,0435	0,0435
A003500571	0	0	0,1739	0,0435	0	0,0435	0,0435
A003500562	0,1304	0,1304	0	0,0435	0	0	0,0435
A003500570	0	0	0,1304	0,087	0	0,0435	0,0435

FIG. 3d (Continuação)

A003500572	0,087	0,0435	0,087	0,087	0	0,0435	0
A003500574	0	0,2174	0,087	0,0435	0	0,1304	0,0435
A003665339	0,0435	0,0435	0	0,1304	0	0,0435	0
A003500578	0	0,3333	0	0,0417	0	0	0
A003500580	0,0417	0,0833	0,0833	0	0	0,0833	0,0833
A003500579	0,0417	0,0417	0,0417	0,0417	0	0	0,0417
A003500583	0,0833	0,125	0,0417	0	0	0,0833	0
A003500581	0,0833	0	0,0417	0	0	0,0833	0,0417
A003500576	0	0,0417	0,2083	0,0417	0	0,0417	0,0833
A003500582	0,0833	0,125	0,125	0,0417	0	0	0,0417
A003500584	0,2083	0,2083	0	0	0	0,0833	0,0417
A003500585	0,0417	0	0,0833	0,0833	0	0,0417	0
A003500586	0	0,0417	0,0833	0	0	0,0833	0
A003665340	0,125	0,125	0,125	0	0	0	0,0417
A003500588	0,08	0,12	0,04	0	0	0	0
A003500589	0,16	0,08	0,08	0	0	0	0
A003500592	0,24	0,04	0,12	0,08	0	0	0
A003500591	0	0,04	0,12	0,04	0	0,04	0
A003500577	0,08	0,24	0	0,04	0	0,08	0
A003500587	0	0,08	0,08	0,08	0	0	0,04
A003500590	0	0,08	0,08	0	0	0,16	0,08
A003500593	0,04	0,08	0,12	0	0	0,04	0
A003500594	0,08	0,04	0,08	0	0	0,12	0,04
A003665341	0	0,28	0,16	0	0	0	0
A003665342	0,04	0,04	0,04	0	0	0,04	0
A003500687	0	0,2308	0,0769	0	0	0,0385	0
A003500688	0	0,0385	0,1538	0,0769	0	0,0385	0
A003665344	0	0,0769	0,3846	0	0	0,0385	0
A003665343	0	0	0,1154	0,0385	0	0,1154	0
A003500689	0,0385	0,0769	0	0	0	0,0385	0,0385
A003500686	0,0769	0,1923	0,0385	0,1154	0	0	0,0385
A003665388	0,0385	0,1538	0	0	0	0,1154	0
A003500690	0,0741	0,1111	0,037	0,037	0	0,037	0,0741
A003500691	0,1071	0,0714	0,1429	0,0357	0	0,0357	0,0357
A003665345	0	0,0357	0,1071	0,1071	0	0,0357	0,0714
A003500692	0,069	0,069	0,0345	0	0	0,069	0,0345
A003500693	0,0345	0	0,0345	0,069	0	0,1379	0
A003665348	0,0333	0,0333	0,0667	0,0333	0	0,1	0,0333
A003500694	0,0333	0	0,0667	0	0	0,0333	0,0667
A003665346	0,1	0,0667	0,1667	0,0333	0	0,1	0,0333
A003665347	0,1333	0,1	0,0667	0,0667	0	0,0667	0
A003500698	0,0645	0	0	0,0968	0	0,0323	0
A003500695	0	0,0645	0,1613	0,0323	0	0,0968	0,0645
A003500697	0,0968	0	0,129	0,0968	0	0,0645	0,0968
A003665349	0	0,0323	0,1613	0,0645	0	0,0323	0
A003665350	0,0312	0,125	0,0312	0,0312	0	0,0625	0
A003500701	0,0606	0,1212	0,0606	0	0	0,0909	0
A003500699	0,0606	0,0606	0,1818	0,0606	0	0,0606	0
A003500700	0	0,0606	0,1212	0,0606	0	0,0303	0
A003665351	0,0303	0,1212	0,0606	0,1212	0	0,0303	0,0303
A003665352	0	0,1818	0,0606	0,0606	0	0,0303	0
A003665355	0	0,0882	0,0882	0,1176	0	0,0588	0,0294
A003500702	0,0294	0,0882	0,0588	0,0588	0	0,0294	0,0588
A003665353	0,0294	0,0882	0,1471	0,0294	0	0,1176	0

FIG. 3d (Continuação)

A003665354	0,0588	0,1176	0,0588	0,0294	0	0,1176	0,0294
A003500704	0,0286	0,1143	0,0571	0,0286	0	0,0571	0
A003500703	0,0286	0,1143	0,0571	0,0857	0	0,0857	0,0286
A003665356	0,0857	0,0286	0,1143	0,0571	0	0,0571	0,0571
A003500706	0	0,0833	0,0833	0	0	0	0,0278
A003500707	0,0556	0,1667	0,0833	0,0556	0	0	0,0278
A003500705	0,0833	0,0556	0,1111	0,0278	0	0,0278	0
A003665357	0,0833	0,0833	0,0278	0,0278	0	0,1111	0,0556
A003665358	0,027	0,0541	0,0541	0,0541	0	0,1081	0,027
A003665359	0,027	0,1081	0,1081	0,0811	0	0,0541	0,0811
A003665389	0,027	0,1622	0,0541	0,0541	0	0,027	0
A003500709	0	0,0789	0,1053	0,0526	0	0,0263	0
A003500708	0,0789	0,0263	0,0263	0,0526	0	0,0263	0
A003665360	0	0,0789	0,0526	0,0526	0	0	0
A003500710	0,0513	0,0256	0,1026	0,1026	0	0,1282	0
A003500711	0	0,0513	0,0769	0,0256	0	0,1026	0
A003500712	0,0513	0,0513	0,0256	0,0256	0	0,0769	0
A003500713	0,05	0,125	0,1	0,025	0	0,05	0,075
A003500714	0	0,075	0,125	0,025	0	0,025	0,075
A003500715	0,025	0,1	0,05	0,05	0	0,1	0,025
A003500716	0,025	0	0,075	0,075	0	0,075	0
A003665361	0	0,15	0,05	0,05	0	0,05	0,05
A003665363	0,0244	0,0244	0,122	0,0488	0	0,0732	0,0488
A003665362	0,0244	0,0244	0,2195	0,0488	0	0,0244	0,0488
A003665364	0	0,0476	0,0952	0	0	0,0952	0
A003500717	0,0682	0,0227	0,0682	0,0682	0	0	0,0227

FIG. 3e: dimensões 29-35:

pep_ID	Dim29	Dim30	Dim31	Dim32	Dim33	Dim34	Dim35
A003499707	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499706	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499485	0	0,5	0,8	0	0,2	0	1
A003499705	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499704	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499708	0	0,5	1	0	0	1	1
A003499711	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499709	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499710	0	0,5	0,5714	0,4286	0	1	0
A003499712	0	0,5	0,5	0,5	0	0	0,6667
A003499713	0	0	0,375	0,625	0	0	0,6667
A003499714	0	0,5	1	0	0	0,3333	0,6667
A003499715	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499716	0	0,5	1	0	0	0,6667	0,6667
A003499723	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499720	0	0	1	0	0	1	0,6667
A003499721	0,1	0,5	0	1	0	0	0
A003499722	0	0	0,7778	0,2222	0	1	0,6667
A003499718	0	0,5	0,7778	0,2222	0	1	0
A003499717	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499719	0	0,5	0,3333	0,6667	0	0	1
A003499729	0,0909	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499726	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499725	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003665334	0	0,5	0,6	0,4	0	1	0,6667
A003499728	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499727	0	1	0,3	0,5	0,2	0,6667	0,6667
A003499732	0	0,5	0,7273	0	0,2727	0,3333	-0,5
A003499734	0,1667	0,5	0,5455	0,4545	0	0	0,6667
A003499735	0	1	0,7273	0,2727	0	0,6667	0,6667
A003499731	0,0833	0,5	0,4545	0,2727	0,2727	0	-0,5
A003499730	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003665335	0	1	0,5455	0,4545	0	0	0,6667
A003499738	0	0	1	0	0	1	0,6667
A003499739	0	0,5	0,6667	0,3333	0	1	0,6667
A003499742	0	0,5	0,5833	0	0,4167	1	0,6667
A003499737	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499741	0	0,5	0,5	0,5	0	0	0,6667
A003499740	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499745	0,0714	0	0,6923	0,3077	0	1	0,6667
A003499744	0	1	0,7692	0	0,2308	-0,5	0,6667
A003499736	0,0714	0,5	0,6154	0	0,3846	1	1
A003499746	0,0714	0	0,6154	0,3846	0	0,3333	0,6667
A003499743	0	0,5	0,8462	0	0,1538	1	0,6667
A003499749	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499747	0	1	0,0769	0,9231	0	1	0
A003499748	0	0,5	1	0	0	0,6667	0,6667
A003499750	0	1	1	0	0	0,6667	0,6667
A003499751	0	0	1	0	0	1	0,6667
A003499752	0	0,5	0,7143	0,2857	0	1	0,6667
A003499754	0	0,5	0,2143	0,7857	0	0,6667	0

FIG. 3e (Continuação)

A003499759	0	0,5	0,4	0,2667	0,3333	0	0
A003499756	0,0625	0	0,4	0,6	0	1	0,6667
A003499757	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003499762	0	0	0,6	0,4	0	1	0,6667
A003499755	0	0,5	0,5333	0,4667	0	1	0,6667
A003499760	0	0,5	0,5333	0	0,4667	0,5	0,6667
A003499758	0	0	0,4667	0,5333	0	0	1
A003499761	0	0,5	0,8	0,0667	0,1333	0,6667	0,3333
A003499767	0,0588	0,5	0,625	0	0,375	0	1
A003499770	0	0	1	0	0	0,6667	0,6667
A003499765	0	0,5	0,875	0	0,125	1	0,6667
A003499764	0,0588	0,5	0	1	0	0	0
A003499766	0	0,5	0,8125	0	0,1875	1	0,1667
A003499763	0,0588	0,5	0,625	0,375	0	0	1
A003499768	0	0,5	0,5625	0,4375	0	1	1
A003499769	0,0588	0,5	0,3125	0,6875	0	0	0
A003500540	0	0,5	0,8235	0	0,1765	1	0,6667
A003500543	0	0,5	0,7647	0,2353	0	0,6667	0,6667
A003500541	0,0556	1	0,7647	0	0,2353	1	0,6667
A003500545	0	0,5	0,1765	0,8235	0	0	1
A003500539	0	0,5	0,6471	0,3529	0	1	0
A003500542	0	0,5	1	0	0	0,5	1
A003500544	0	0,5	0,2353	0,7647	0	0	0,6667
A003665336	0	0,5	0,3529	0,5294	0,1176	1	0,6667
A003500546	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003500547	0	0,5	0,6111	0,2778	0,1111	-0,5	0,6667
A003500548	0	1	0,4444	0,5556	0	0	0,6667
A003500549	0,0526	0,5	0,5	0,5	0	1	1
A003500550	0	0,5	0,5789	0,4211	0	1	0,6667
A003500551	0	0,5	0,6316	0,3684	0	0	1
A003665387	0	0,5	0,7368	0,0526	0,2105	0	1
A003500559	0	0	0,35	0,35	0,3	0	0,6667
A003500553	0	0	0,35	0,4	0,25	0	0,6667
A003500558	0,0476	0,5	0,7	0,2	0,1	1	0,6667
A003500560	0	1	0,4	0,2	0,4	1	0,6667
A003500552	0	1	0,5	0,15	0,35	1	0,6667
A003500556	0,0476	0,5	0,5	0,5	0	0,3333	0,6667
A003500554	0	0,5	1	0	0	1	0,6667
A003500555	0,0476	1	0,55	0,15	0,3	0	0,6667
A003500557	0	0,5	0,45	0,55	0	1	0,6667
A003500566	0,0455	0,5	0,381	0,1905	0,4286	0	0,6667
A003500568	0	1	0,4762	0,2857	0,2381	1	0,6667
A003500565	0	0	0,7619	0,2381	0	1	0,6667
A003500561	0	0,5	0,619	0,381	0	1	0,6667
A003500563	0	1	1	0	0	1	0,6667
A003500567	0	0,5	0,381	0,619	0	1	0,6667
A003500564	0	0,5	0	0,8571	0,1429	0	0
A003500569	0	0,5	0,381	0,619	0	1	0
A003665337	0	0	0,619	0,381	0	0	1
A003665338	0	0,5	0,6667	0	0,3333	1	0,6667
A003500573	0	0,5	0,7273	0,2727	0	1	0,6667
A003500571	0	0	0,7727	0,2273	0	0,3333	0,6667
A003500562	0,0435	0,5	0,4545	0,3182	0,2273	0,6667	1
A003500570	0	0	0,4091	0,5909	0	0	0,6667

FIG. 3e (Continuação)

A003500572	0	0,5	0,7727	0	0,2273	1	0,6667
A003500574	0	0,5	0,4091	0,5	0,0909	0,5	1
A003665339	0	0,5	0,5	0,5	0	0	0,6667
A003500578	0	0,5	0,8261	0,1739	0	1	0,6667
A003500580	0	0,5	0,4348	0,3043	0,2609	0,3333	0,5
A003500579	0	0,5	0,7826	0,2174	0	0,3333	0,6667
A003500583	0	1	0,6087	0,3913	0	0	0,6667
A003500581	0	0	0,8261	0,1739	0	1	0,6667
A003500576	0	0,5	0,6522	0,2174	0,1304	-0,5	0,6667
A003500582	0	0,5	0,2609	0,7391	0	1	0,3333
A003500584	0	0,5	0	1	0	0	0
A003500585	0	0	1	0	0	0,5	0,6667
A003500586	0	0,5	0,913	0,087	0	1	0,6667
A003665340	0,0833	0,5	0,8696	0	0,1304	0,6667	1
A003500588	0,12	0,5	0,3333	0,6667	0	0	0,6667
A003500589	0	1	0,2917	0,7083	0	1	0,6667
A003500592	0	0	0,5833	0,0417	0,375	0,6667	0,6667
A003500591	0,04	1	0,8333	0	0,1667	1	0,6667
A003500577	0	0,5	0,3333	0,5833	0,0833	0	1
A003500587	0	0,5	0,5833	0,4167	0	1	0,6667
A003500590	0,04	0,5	0,125	0,875	0	0	0
A003500593	0,04	0,5	0,1667	0,8333	0	0	0
A003500594	0,08	0	0,5417	0,4583	0	0,5	0,6667
A003665341	0,04	0,5	0,625	0,375	0	1	1
A003665342	0,04	0,5	0,2917	0,7083	0	1	0,6667
A003500687	0	0,5	0,76	0,24	0	1	0,6667
A003500688	0	0	0,52	0,48	0	1	0,6667
A003665344	0	1	0,4	0,6	0	0	0,6667
A003665343	0,0385	0,5	0,68	0,32	0	0	0,6667
A003500689	0	1	0,68	0,32	0	0	0,6667
A003500686	0	0	0,2	0,8	0	0	1
A003665388	0	0,5	0,92	0	0,08	0,6667	1
A003500690	0,1111	0,5	0,3846	0,6154	0	0	0,6667
A003500691	0,0357	0,5	0,8519	0,0741	0,0741	1	0,6667
A003665345	0,0357	0,5	0,6667	0,1852	0,1481	0	1
A003500692	0,0345	0,5	0,7857	0	0,2143	1	1
A003500693	0	0,5	0,25	0,75	0	0	0,6667
A003665348	0,0333	0,5	0,3103	0,6897	0	0	0,6667
A003500694	0	0,5	0,7931	0	0,2069	1	0,6667
A003665346	0	0,5	0,8276	0,1034	0,069	-0,3333	1
A003665347	0	1	0,5172	0,4828	0	1	0,6667
A003500698	0	0,5	0,9	0	0,1	0,3333	0,6667
A003500695	0	0,5	0,6	0,1667	0,2333	1	0,6667
A003500697	0	1	0,8	0	0,2	0,5	0,6667
A003665349	0	0,5	0,5667	0,2667	0,1667	0	1
A003665350	0,0312	0,5	0,6452	0,2258	0,129	1	0,6667
A003500701	0,0303	1	0,4375	0,5	0,0625	1	0,6667
A003500699	0	0	0,5625	0,3125	0,125	1	0,6667
A003500700	0	0,5	0,25	0,75	0	1	0,6667
A003665351	0,0303	1	0,7812	0,1562	0,0625	0	-0,5
A003665352	0	0,5	0,8438	0	0,1562	1	1
A003665355	0	1	0,7273	0	0,2727	1	0,1667
A003500702	0,0294	1	0,6061	0	0,3939	1	0,6667
A003665353	0	0,5	0,6061	0,2424	0,1515	1	1

FIG. 3e (Continuação)

A003665354	0	0,5	0,4545	0,4848	0,0606	0,6667	1
A003500704	0,0571	0,5	0,7941	0,1176	0,0882	1	0,6667
A003500703	0	1	0,6471	0,1765	0,1765	0	0,6667
A003665356	0,0286	0,5	0,1471	0,7647	0,0882	0,3333	0
A003500706	0	1	0,1429	0,6	0,2571	0,1667	0,6667
A003500707	0	1	1	0	0	0,6667	0,6667
A003500705	0	0,5	0,3429	0,6571	0	1	0,6667
A003665357	0	0,5	0,5143	0,3714	0,1143	1	1
A003665358	0	1	0,2222	0,7778	0	1	0,6667
A003665359	0	1	0,3611	0,5278	0,1111	1	1
A003665389	0	0,5	0,6944	0,1111	0,1944	0	1
A003500709	0,0263	0,5	0,4865	0,2973	0,2162	0,6667	0,6667
A003500708	0	0	0,6757	0,3243	0	1	0,6667
A003665360	0,0263	1	0,4595	0,4595	0,0811	0	0,6667
A003500710	0,0256	0,5	0,6579	0,1316	0,2105	0	0,6667
A003500711	0,0256	0,5	0,5526	0,4474	0	0,3333	0,6667
A003500712	0,0256	1	0,5263	0,3684	0,1053	1	0,6667
A003500713	0,05	1	0,5128	0,4872	0	1	0,6667
A003500714	0,025	1	0,7692	0,1538	0,0769	1	0,6667
A003500715	0	1	0,2821	0,7179	0	1	0,6667
A003500716	0	0,5	0,1538	0,7179	0,1282	0	0
A003665361	0,05	0,5	0,8974	0	0,1026	0,5	1
A003665363	0	1	0,85	0	0,15	1	0,6667
A003665362	0	1	0,575	0,325	0,1	0	1
A003665364	0	0,5	0,6585	0,2439	0,0976	0	1
A003500717	0	0,5	0,4884	0,4419	0,0698	1	0,6667

FIG. 3f: dimensões 36-42:

pep_ID	Dim36	Dim37	Dim38	Dim39	Dim40	Dim41	Dim42
A003499707	0	0,2619	0,6225	0,6221	0,4822	0,6548	0,5747
A003499706	0	0,6964	0,5505	0,5509	0,3022	0,5476	0,5114
A003499485	0	0,6856	0,6532	0,6687	0,2741	0,4575	0,5953
A003499705	0	0,3946	0,5548	0,5423	0,4111	0,6848	0,4945
A003499704	0	0,4287	0,6431	0,7141	0,4844	0,6619	0,6017
A003499708	0	0,8572	0,6467	0,6748	0,3111	0,5136	0,6016
A003499711	0	0,42	0,5607	0,5951	0,4698	0,6456	0,5081
A003499709	0	0,625	0,5584	0,5802	0,3365	0,5514	0,5051
A003499710	0	0,8356	0,6344	0,6419	0,2236	0,4226	0,6086
A003499712	0,5556	0,2619	0,664	0,6933	0,4889	0,6854	0,6308
A003499713	0,5556	0,3342	0,6976	0,7186	0,3639	0,5461	0,6348
A003499714	0	0,4168	0,6371	0,6718	0,4278	0,6196	0,5345
A003499715	0	0,4169	0,4717	0,4548	0,3125	0,5018	0,4227
A003499716	0	0,6964	0,5317	0,5467	0,4617	0,5968	0,4374
A003499723	0	0,6557	0,601	0,6305	0,4519	0,6672	0,5391
A003499720	0	0,7394	0,6536	0,6858	0,4185	0,6622	0,6062
A003499721	0,5	0,7144	0,6856	0,784	0,3611	0,5681	0,665
A003499722	0	0,3086	0,6427	0,6605	0,3654	0,5251	0,5692
A003499718	0	0,4169	0,5812	0,592	0,4711	0,6443	0,5329
A003499717	0	0,3122	0,6434	0,6619	0,4704	0,663	0,5954
A003499719	0,5	0,8787	0,5608	0,5908	0,43	0,5395	0,5198
A003499729	0	0,4468	0,6409	0,6742	0,4433	0,6671	0,6141
A003499726	0	0,3946	0,5425	0,5663	0,4944	0,7129	0,5002
A003499725	0	0,8787	0,5855	0,6258	0,3822	0,5814	0,5643
A003665334	0,4545	0,3743	0,6091	0,6258	0,49	0,6771	0,5416
A003499728	0	0,7739	0,6049	0,6546	0,3756	0,5624	0,5694
A003499727	0,4545	0,5786	0,6114	0,6718	0,7011	0,7829	0,4844
A003499732	0	0,6969	0,5672	0,5869	0,4472	0,6173	0,4872
A003499734	0,4167	0,6928	0,7072	0,72	0,3374	0,6314	0,6718
A003499735	0	0,6926	0,5905	0,6146	0,3899	0,5649	0,4827
A003499731	0	0,6061	0,6519	0,6805	0,4028	0,5841	0,5976
A003499730	0	0,8356	0,5999	0,6283	0,3852	0,5292	0,5457
A003665335	0,4167	0,3917	0,5763	0,5884	0,5434	0,6675	0,4515
A003499738	0	0,4368	0,6631	0,6779	0,3583	0,5683	0,6206
A003499739	0,3846	0,6969	0,6389	0,6575	0,4204	0,6329	0,5666
A003499742	0	0,4475	0,5573	0,5874	0,5	0,6401	0,4917
A003499737	0	0,4254	0,522	0,5419	0,5157	0,7365	0,4819
A003499741	0,3846	0,321	0,6228	0,6692	0,4287	0,5994	0,5751
A003499740	0	0,625	0,4709	0,4974	0,4685	0,6222	0,4047
A003499745	0,3571	0,5642	0,6274	0,6664	0,5094	0,6995	0,5469
A003499744	0	0,5766	0,5919	0,6267	0,5915	0,7223	0,4846
A003499736	0	0,6136	0,5999	0,6363	0,4754	0,6811	0,539
A003499746	0,3571	0,2545	0,5881	0,6069	0,4667	0,6278	0,5276
A003499743	0	0,8572	0,5256	0,5545	0,4949	0,5874	0,4575
A003499749	0	0,8571	0,4987	0,5031	0,3778	0,5436	0,4383
A003499747	0,3571	0,604	0,5615	0,6017	0,5944	0,6988	0,4578
A003499748	0	0,6075	0,6522	0,6961	0,2709	0,5005	0,5837
A003499750	0	0,4195	0,5684	0,5876	0,5119	0,6864	0,4765
A003499751	0	0,3626	0,5542	0,5561	0,4905	0,6429	0,4289
A003499752	0,3333	0,3436	0,6298	0,6486	0,4151	0,6034	0,5555
A003499754	0,3333	0,7137	0,618	0,6818	0,4341	0,5978	0,571
A003499759	0	0,6253	0,6505	0,6975	0,4069	0,6126	0,5957

FIG. 3f (Continuação)

A003499756	0,3125	0,2623	0,5964	0,602	0,4748	0,6159	0,501
A003499757	0	0,2545	0,5616	0,5791	0,4496	0,6297	0,5195
A003499762	0,3125	0,3778	0,6298	0,6601	0,5378	0,6832	0,5257
A003499755	0,3125	0,8583	0,6094	0,6581	0,4185	0,5978	0,5506
A003499760	0	0,8571	0,6219	0,6605	0,4481	0,5998	0,5782
A003499758	0,3125	0,8357	0,6506	0,6829	0,4819	0,6539	0,5537
A003499761	0	0,7164	0,6025	0,6361	0,4132	0,5988	0,5327
A003499767	0	0,3779	0,604	0,6146	0,4046	0,5758	0,5069
A003499770	0	0,5893	0,5188	0,5245	0,4028	0,5385	0,4466
A003499765	0	0,3391	0,6139	0,6185	0,3326	0,5421	0,5481
A003499764	0,2941	0,6247	0,6126	0,6687	0,5863	0,6836	0,5529
A003499766	0	0,5954	0,5669	0,6308	0,5514	0,6696	0,5133
A003499763	0,2941	0,6802	0,6056	0,6312	0,3216	0,5522	0,5596
A003499768	0,2941	0,8697	0,6132	0,642	0,3516	0,5368	0,5877
A003499769	0,5882	0,7669	0,6436	0,6882	0,4739	0,6202	0,5882
A003500540	0	0,3946	0,5515	0,5832	0,5033	0,6413	0,4695
A003500543	0,2778	0,8571	0,5999	0,6319	0,381	0,5566	0,5561
A003500541	0	0,6359	0,6082	0,6319	0,4163	0,6007	0,534
A003500545	0,2778	0,4429	0,6909	0,7372	0,484	0,6667	0,6186
A003500539	0,2778	0,8142	0,6314	0,6711	0,3512	0,5421	0,6135
A003500542	0	0,8357	0,5591	0,5825	0,3636	0,5607	0,5261
A003500544	0,2778	0,3889	0,6619	0,6961	0,4588	0,6231	0,589
A003665336	0,2778	0,2553	0,6452	0,6821	0,5261	0,7024	0,5825
A003500546	0	0,4358	0,4746	0,5048	0,534	0,6492	0,4319
A003500547	0,2632	0,7739	0,6093	0,6247	0,3463	0,5524	0,536
A003500548	0,2632	0,7438	0,5932	0,6431	0,5395	0,634	0,511
A003500549	0,2632	0,8788	0,6257	0,6697	0,3994	0,5628	0,6008
A003500550	0,25	0,4837	0,6123	0,6526	0,3713	0,5327	0,5491
A003500551	0,25	0,8365	0,5371	0,5613	0,3939	0,5527	0,4729
A003665387	0	0,632	0,568	0,592	0,4833	0,6412	0,5032
A003500559	0,2381	0,5009	0,6266	0,6638	0,4361	0,6079	0,5358
A003500553	0,2381	0,5709	0,639	0,6567	0,4378	0,6382	0,5411
A003500558	0,2381	0,4817	0,553	0,5899	0,4983	0,6589	0,4984
A003500560	0,2381	0,2714	0,5796	0,6245	0,6106	0,7061	0,4883
A003500552	0	0,6432	0,5371	0,5607	0,5494	0,6182	0,4455
A003500556	0,2381	0,6115	0,6057	0,6472	0,5489	0,7201	0,5515
A003500554	0	0,5018	0,59	0,6095	0,3833	0,5996	0,5092
A003500555	0	0,5747	0,614	0,6485	0,4733	0,6105	0,5271
A003500557	0,2381	0,8589	0,6202	0,6742	0,4167	0,6014	0,5522
A003500566	0,2273	0,6156	0,6508	0,7029	0,5196	0,7092	0,5628
A003500568	0,2273	0,4808	0,5625	0,6027	0,5418	0,637	0,4532
A003500565	0,2273	0,3394	0,5829	0,5875	0,3503	0,5693	0,5156
A003500561	0,2273	0,2821	0,6715	0,6892	0,3392	0,571	0,6441
A003500563	0	0,4569	0,5072	0,5221	0,4921	0,6186	0,4059
A003500567	0,2273	0,3393	0,6406	0,6833	0,4291	0,6149	0,6038
A003500564	0,2273	0,4472	0,631	0,6885	0,5808	0,7149	0,5282
A003500569	0,2273	0,8572	0,6139	0,6422	0,4081	0,6083	0,535
A003665337	0,2273	0,6789	0,5723	0,5979	0,4293	0,6084	0,5113
A003665338	0	0,8356	0,6014	0,6375	0,4313	0,6091	0,5264
A003500573	0,2174	0,4056	0,6583	0,6846	0,2636	0,4958	0,6253
A003500571	0,2174	0,4935	0,5665	0,6076	0,548	0,6797	0,4851
A003500562	0,2174	0,779	0,6368	0,681	0,3981	0,6167	0,5937
A003500570	0,2174	0,4096	0,5865	0,6121	0,5005	0,6456	0,4873
A003500572	0	0,6248	0,5464	0,5859	0,4657	0,6213	0,4838
A003500574	0,2174	0,8697	0,572	0,6087	0,4551	0,5892	0,5215

FIG. 3f (Continuação)

A003665339	0,2174	0,4305	0,62	0,6548	0,4449	0,6268	0,5371
A003500578	0,2083	0,8912	0,6249	0,6743	0,328	0,5555	0,6149
A003500580	0,2083	0,4368	0,5786	0,615	0,5264	0,6756	0,5295
A003500579	0	0,6136	0,6038	0,6466	0,4628	0,6569	0,5758
A003500583	0,2083	0,5746	0,5573	0,577	0,4357	0,5888	0,4831
A003500581	0,2083	0,3758	0,5785	0,5914	0,3691	0,5627	0,5095
A003500576	0,2083	0,4294	0,6258	0,6511	0,4203	0,6196	0,5553
A003500582	0,2083	0,8787	0,5954	0,6345	0,4676	0,6413	0,5435
A003500584	0,2083	0,7581	0,6877	0,7316	0,3301	0,535	0,645
A003500585	0	0,3806	0,5341	0,5519	0,4604	0,6182	0,4518
A003500586	0	0,389	0,5304	0,5655	0,487	0,6209	0,4781
A003665340	0	0,7859	0,6142	0,6319	0,3051	0,5584	0,5792
A003500588	0,4	0,4826	0,6443	0,6743	0,3718	0,5836	0,6238
A003500589	0,2	0,7226	0,6297	0,6733	0,4403	0,6153	0,5514
A003500592	0	0,3965	0,6037	0,6278	0,4319	0,6102	0,5202
A003500591	0	0,2859	0,5941	0,6204	0,4981	0,6396	0,5279
A003500577	0,2	0,9071	0,5839	0,624	0,3991	0,567	0,526
A003500587	0,2	0,3323	0,6219	0,6695	0,4444	0,6232	0,5865
A003500590	0,4	0,6556	0,6755	0,7328	0,5707	0,7471	0,5988
A003500593	0,2	0,6876	0,626	0,6694	0,4284	0,6	0,5689
A003500594	0,2	0,2984	0,633	0,6547	0,412	0,5919	0,5774
A003665341	0,2	0,8662	0,6151	0,6584	0,3889	0,5709	0,5927
A003665342	0,2	0,4279	0,636	0,6769	0,5014	0,6826	0,5677
A003500687	0,1923	0,8573	0,6305	0,6677	0,356	0,5523	0,5889
A003500688	0,1923	0,3237	0,5564	0,5899	0,5613	0,6663	0,4727
A003665344	0,1923	0,5832	0,5542	0,5811	0,5684	0,6242	0,4561
A003665343	0,1923	0,3479	0,5652	0,6128	0,488	0,6202	0,518
A003500689	0,1923	0,4603	0,6735	0,6979	0,3587	0,5936	0,5864
A003500686	0,3846	0,8143	0,6125	0,6444	0,397	0,5679	0,5522
A003665388	0	0,655	0,6108	0,6442	0,3684	0,5616	0,5678
A003500690	0,3704	0,5071	0,6981	0,7131	0,3167	0,5916	0,6386
A003500691	0	0,5137	0,587	0,601	0,3638	0,5723	0,531
A003665345	0,1786	0,3843	0,6239	0,667	0,4698	0,6702	0,5863
A003500692	0	0,6135	0,6088	0,6448	0,4506	0,6412	0,5642
A003500693	0,3448	0,693	0,602	0,665	0,456	0,5935	0,5421
A003665348	0,1667	0,3949	0,6565	0,6954	0,4605	0,6435	0,5895
A003500694	0	0,295	0,576	0,6004	0,4923	0,689	0,5162
A003665346	0	0,4855	0,5609	0,5773	0,4019	0,5698	0,4966
A003665347	0,1667	0,6397	0,5909	0,6258	0,4249	0,5779	0,5164
A003500698	0	0,398	0,5778	0,609	0,3585	0,5672	0,5205
A003500695	0,1613	0,4322	0,6168	0,6464	0,4281	0,61	0,5487
A003500697	0	0,4607	0,5756	0,5986	0,5015	0,6736	0,4816
A003665349	0,1613	0,4315	0,5935	0,6274	0,4462	0,6218	0,5297
A003665350	0,1562	0,3972	0,6115	0,6501	0,4283	0,6176	0,5751
A003500701	0,303	0,7208	0,6	0,6511	0,5007	0,6478	0,5316
A003500699	0,1515	0,6783	0,5689	0,61	0,5083	0,6303	0,4955
A003500700	0,1515	0,4766	0,6104	0,6605	0,5031	0,652	0,5575
A003665351	0,1515	0,4523	0,5772	0,593	0,3879	0,574	0,5219
A003665352	0	0,8575	0,5652	0,6061	0,4017	0,5771	0,5359
A003665355	0	0,7705	0,5482	0,5795	0,4761	0,6227	0,4684
A003500702	0	0,5738	0,608	0,6393	0,4249	0,6017	0,5543
A003665353	0,1471	0,7788	0,5633	0,603	0,4438	0,5953	0,4931
A003665354	0,1471	0,6551	0,6464	0,6896	0,4507	0,6347	0,5782
A003500704	0,1429	0,705	0,5965	0,6342	0,351	0,5352	0,5649
A003500703	0,1429	0,3637	0,6358	0,6611	0,4356	0,5999	0,5542

FIG. 3f (Continuação)

A003665356	0,2857	0,4252	0,61	0,647	0,5257	0,6839	0,5338
A003500706	0,2778	0,6327	0,6269	0,6847	0,5473	0,6703	0,5635
A003500707	0	0,7342	0,5748	0,5923	0,354	0,5539	0,5283
A003500705	0,4167	0,4327	0,5977	0,6278	0,396	0,5583	0,5341
A003665357	0,1389	0,7099	0,6277	0,6643	0,4806	0,6744	0,5618
A003665358	0,2703	0,6795	0,618	0,668	0,4324	0,5857	0,5547
A003665359	0,2703	0,604	0,6166	0,645	0,4877	0,6486	0,5372
A003665389	0,1351	0,8356	0,6138	0,6642	0,455	0,6349	0,5708
A003500709	0,1316	0,8382	0,6154	0,6722	0,5141	0,6784	0,5603
A003500708	0,1316	0,484	0,6174	0,6734	0,3889	0,5785	0,5697
A003665360	0,2632	0,635	0,606	0,6465	0,4943	0,6344	0,5209
A003500710	0,1282	0,4317	0,5808	0,6111	0,4082	0,5681	0,5083
A003500711	0,1282	0,4823	0,5978	0,6495	0,4281	0,5931	0,5586
A003500712	0,2564	0,4498	0,6183	0,6522	0,4325	0,6008	0,5516
A003500713	0,25	0,746	0,6333	0,6711	0,4199	0,6236	0,5844
A003500714	0,125	0,577	0,6139	0,649	0,4846	0,6832	0,5545
A003500715	0,25	0,7169	0,6213	0,6708	0,4108	0,5706	0,5629
A003500716	0,125	0,4686	0,6264	0,6785	0,4992	0,6635	0,5456
A003665361	0	0,6137	0,6114	0,635	0,3811	0,599	0,5775
A003665363	0	0,5575	0,5703	0,6058	0,4925	0,6535	0,5048
A003665362	0,122	0,4754	0,5817	0,6039	0,4642	0,6258	0,508
A003665364	0,119	0,8577	0,5778	0,6315	0,5698	0,7238	0,5039
A003500717	0,2273	0,2943	0,6153	0,656	0,4413	0,6229	0,5785

FIG. 3g: dimensões 43-49:

pep_ID	Dim43	Dim44	Dim45	Dim46	Dim47	Dim48	Dim49
A003499707	0,5226	0,5895	0,3935	0,5913	0,6439	0,3788	0,02
A003499706	0,4447	0,671	0,6519	0,5436	0,6691	0,6449	0,02
A003499485	0,5776	0,6734	0,6235	0,6876	0,785	0,4164	0,02
A003499705	0,3973	0,7137	0,6028	0,4607	0,658	0,4429	0,02
A003499704	0,638	0,4843	0,6199	0,4617	0,6682	0,5244	0,02
A003499708	0,6085	0,5729	0,7116	0,6867	0,6022	0,5304	0,0233
A003499711	0,4877	0,5806	0,5837	0,5522	0,6646	0,4554	0,0267
A003499709	0,5008	0,502	0,665	0,5687	0,5708	0,5865	0,0267
A003499710	0,5559	0,6641	0,656	0,7759	0,717	0,4481	0,0267
A003499712	0,6225	0,5146	0,4959	0,5861	0,5784	0,373	0,03
A003499713	0,6692	0,5696	0,5237	0,7428	0,6226	0,4405	0,03
A003499714	0,6026	0,4907	0,6105	0,6413	0,532	0,4864	0,03
A003499715	0,2601	0,8634	0,5136	0,5645	0,8694	0,3149	0,03
A003499716	0,4268	0,5871	0,6263	0,5655	0,6179	0,4582	0,0333
A003499723	0,5232	0,6353	0,6417	0,577	0,6522	0,4078	0,0333
A003499720	0,6299	0,5741	0,7248	0,5845	0,5679	0,6111	0,0333
A003499721	0,7141	0,5722	0,7877	0,6287	0,7424	0,4115	0,0333
A003499722	0,5988	0,5076	0,4851	0,7098	0,5816	0,4225	0,0333
A003499718	0,4902	0,6014	0,5713	0,6171	0,5991	0,453	0,0333
A003499717	0,5625	0,6212	0,5455	0,5823	0,6605	0,3766	0,0333
A003499719	0,4913	0,5748	0,7074	0,6378	0,6949	0,4184	0,0333
A003499729	0,6116	0,5139	0,6058	0,5969	0,5501	0,52	0,0367
A003499726	0,4521	0,6016	0,6079	0,4359	0,5996	0,5277	0,0367
A003499725	0,5367	0,5927	0,7229	0,5441	0,6972	0,6016	0,0367
A003665334	0,5555	0,4808	0,6387	0,5735	0,4987	0,4348	0,0367
A003499728	0,5443	0,6341	0,666	0,5675	0,7441	0,4668	0,0367
A003499727	0,6027	0,4496	0,6868	0,5699	0,4945	0,4388	0,0367
A003499732	0,4994	0,5096	0,6537	0,5781	0,5959	0,5118	0,04
A003499734	0,6506	0,6085	0,7197	0,6773	0,5325	0,4027	0,04
A003499735	0,5223	0,6477	0,7128	0,6644	0,6749	0,5237	0,04
A003499731	0,6188	0,5044	0,6412	0,6701	0,5945	0,4968	0,04
A003499730	0,5608	0,5118	0,6584	0,6189	0,6139	0,5553	0,04
A003665335	0,5044	0,5079	0,6212	0,6004	0,4776	0,4374	0,04
A003499738	0,5956	0,6473	0,5714	0,7149	0,6622	0,4145	0,0433
A003499739	0,5928	0,5153	0,6753	0,6408	0,5505	0,4537	0,0433
A003499742	0,4681	0,5743	0,5858	0,5337	0,6505	0,4299	0,0433
A003499737	0,421	0,6166	0,6132	0,406	0,6377	0,5308	0,0433
A003499741	0,5682	0,6006	0,5156	0,5299	0,7418	0,3773	0,0433
A003499740	0,352	0,6206	0,6117	0,4327	0,6992	0,5081	0,0433
A003499745	0,5839	0,5195	0,6772	0,5837	0,5481	0,4413	0,0467
A003499744	0,5452	0,527	0,662	0,5568	0,5301	0,4672	0,0467
A003499736	0,535	0,5793	0,6647	0,5332	0,6068	0,3875	0,0467
A003499746	0,5066	0,5748	0,5324	0,6078	0,5962	0,3575	0,0467
A003499743	0,4448	0,5399	0,6458	0,5576	0,6342	0,4519	0,0467
A003499749	0,3645	0,6864	0,6323	0,5818	0,7773	0,4095	0,0467
A003499747	0,4898	0,568	0,6387	0,5454	0,5958	0,4052	0,0467
A003499748	0,6293	0,5515	0,6469	0,6526	0,6707	0,4649	0,0467
A003499750	0,5227	0,4725	0,6318	0,5186	0,4694	0,6097	0,05
A003499751	0,4773	0,5481	0,5686	0,6446	0,5294	0,5155	0,05
A003499752	0,5871	0,4777	0,5458	0,6389	0,5641	0,5245	0,05
A003499754	0,6019	0,4859	0,6725	0,5777	0,6155	0,4537	0,05
A003499759	0,627	0,5034	0,6374	0,6529	0,5971	0,4485	0,0533

FIG. 3g (Continuação)

A003499756	0,5223	0,5257	0,5224	0,612	0,5502	0,3841	0,0533
A003499757	0,5065	0,4516	0,5366	0,5533	0,5343	0,5719	0,0533
A003499762	0,5863	0,5269	0,5946	0,6315	0,5493	0,4429	0,0533
A003499755	0,576	0,5621	0,7164	0,6149	0,6286	0,4882	0,0533
A003499760	0,5685	0,5923	0,6756	0,6395	0,6698	0,4141	0,0533
A003499758	0,6226	0,5188	0,7227	0,6736	0,5853	0,464	0,0533
A003499761	0,5568	0,5184	0,639	0,5974	0,6233	0,5483	0,0533
A003499767	0,5245	0,5544	0,5709	0,6595	0,5928	0,4034	0,0567
A003499770	0,403	0,6316	0,5927	0,6089	0,6736	0,4159	0,0567
A003499765	0,5322	0,5988	0,5123	0,7148	0,6411	0,4107	0,0567
A003499764	0,5926	0,4362	0,652	0,5568	0,5579	0,415	0,0567
A003499766	0,5338	0,4728	0,638	0,525	0,6584	0,4284	0,0567
A003499763	0,521	0,6631	0,6325	0,6894	0,7265	0,408	0,0567
A003499768	0,5649	0,5865	0,6816	0,6733	0,6531	0,5053	0,0567
A003499769	0,6231	0,5005	0,6635	0,6177	0,563	0,4621	0,0567
A003500540	0,4826	0,49	0,61	0,5288	0,545	0,4561	0,06
A003500543	0,5281	0,6366	0,6371	0,6466	0,6987	0,434	0,06
A003500541	0,5249	0,6788	0,6528	0,6235	0,6731	0,3556	0,06
A003500545	0,6711	0,5325	0,6251	0,6137	0,5928	0,4033	0,06
A003500539	0,6048	0,5586	0,6318	0,6228	0,6841	0,5356	0,06
A003500542	0,4985	0,5635	0,6373	0,5586	0,6296	0,5793	0,06
A003500544	0,6368	0,4899	0,5827	0,667	0,5796	0,4231	0,06
A003665336	0,6151	0,4845	0,5359	0,5932	0,5458	0,4135	0,06
A003500546	0,3817	0,5349	0,5984	0,4399	0,6847	0,4589	0,0633
A003500547	0,5282	0,6378	0,6345	0,6913	0,6992	0,3921	0,0633
A003500548	0,5674	0,4699	0,6861	0,6151	0,5505	0,4543	0,0633
A003500549	0,6007	0,5472	0,734	0,6507	0,6273	0,5072	0,0633
A003500550	0,5616	0,5688	0,5936	0,6046	0,7157	0,415	0,0667
A003500551	0,4375	0,6463	0,6476	0,5888	0,7612	0,4209	0,0667
A003665387	0,5008	0,5413	0,6162	0,5906	0,5907	0,4455	0,0667
A003500559	0,5869	0,5117	0,6201	0,6793	0,6049	0,418	0,07
A003500553	0,5859	0,5431	0,647	0,6949	0,5538	0,3833	0,07
A003500558	0,4847	0,5455	0,6161	0,5006	0,6482	0,4615	0,07
A003500560	0,5394	0,4616	0,6007	0,5413	0,5364	0,4013	0,07
A003500552	0,4813	0,4338	0,6484	0,6218	0,5135	0,4551	0,07
A003500556	0,5539	0,5474	0,6471	0,5173	0,6049	0,4314	0,07
A003500554	0,5206	0,552	0,6199	0,6066	0,6181	0,5021	0,07
A003500555	0,5667	0,5361	0,6289	0,6143	0,5862	0,4397	0,07
A003500557	0,5832	0,5521	0,717	0,6194	0,6518	0,4433	0,07
A003500566	0,6345	0,4768	0,6764	0,6164	0,5739	0,4373	0,0733
A003500568	0,5246	0,3993	0,6276	0,5671	0,5207	0,4859	0,0733
A003500565	0,503	0,5853	0,5541	0,5928	0,6106	0,5094	0,0733
A003500561	0,6307	0,5473	0,4773	0,6773	0,6006	0,4422	0,0733
A003500563	0,4149	0,5174	0,6066	0,5536	0,5718	0,4708	0,0733
A003500567	0,5963	0,5652	0,5592	0,5846	0,6583	0,3951	0,0733
A003500564	0,6094	0,459	0,6237	0,5604	0,5931	0,436	0,0733
A003500569	0,5721	0,506	0,6698	0,6219	0,5589	0,4985	0,0733
A003665337	0,5143	0,5584	0,6334	0,5796	0,5848	0,5405	0,0733
A003665338	0,5405	0,5647	0,64	0,5957	0,6018	0,4559	0,0733
A003500573	0,6223	0,5508	0,5672	0,707	0,6453	0,4738	0,0767
A003500571	0,5041	0,5146	0,615	0,5549	0,602	0,4189	0,0767
A003500562	0,5958	0,5945	0,6721	0,5922	0,6422	0,4291	0,0767
A003500570	0,5292	0,472	0,5898	0,5857	0,5846	0,4367	0,0767
A003500572	0,4786	0,5463	0,6202	0,5203	0,6286	0,4607	0,0767
A003500574	0,511	0,5518	0,6714	0,561	0,6691	0,4636	0,0767

FIG. 3g (Continuação)

A003665339	0,5784	0,4974	0,6056	0,593	0,605	0,4735	0,0767
A003500578	0,5926	0,6287	0,7186	0,596	0,7046	0,5891	0,08
A003500580	0,5099	0,5614	0,6079	0,5252	0,6379	0,3919	0,08
A003500579	0,5663	0,5248	0,623	0,5827	0,5982	0,469	0,08
A003500583	0,4698	0,6197	0,5994	0,5865	0,652	0,4615	0,08
A003500581	0,4907	0,6024	0,547	0,6411	0,6734	0,4138	0,08
A003500576	0,5766	0,5195	0,5979	0,6144	0,58	0,4733	0,08
A003500582	0,5529	0,5128	0,6763	0,5747	0,5922	0,479	0,08
A003500584	0,665	0,5528	0,639	0,6945	0,653	0,4383	0,08
A003500585	0,4439	0,5619	0,5746	0,5649	0,6147	0,4615	0,08
A003500586	0,4596	0,5337	0,5763	0,5077	0,6742	0,4661	0,08
A003665340	0,5455	0,6392	0,6686	0,6237	0,6337	0,4818	0,08
A003500588	0,6025	0,5706	0,6054	0,6583	0,6315	0,4362	0,0833
A003500589	0,607	0,5257	0,6923	0,6619	0,5734	0,4512	0,0833
A003500592	0,5441	0,5294	0,608	0,6313	0,5283	0,4418	0,0833
A003500591	0,5518	0,4869	0,5501	0,5868	0,543	0,4794	0,0833
A003500577	0,5213	0,5998	0,7061	0,6037	0,7186	0,4576	0,0833
A003500587	0,5961	0,5022	0,5754	0,5338	0,6185	0,4864	0,0833
A003500590	0,6724	0,4623	0,6817	0,5587	0,5568	0,4615	0,0833
A003500593	0,5887	0,5707	0,6469	0,6335	0,6319	0,4177	0,0833
A003500594	0,5853	0,5353	0,5503	0,6225	0,5879	0,4233	0,0833
A003665341	0,5823	0,5715	0,6981	0,6117	0,6473	0,5271	0,0833
A003665342	0,6005	0,5238	0,6023	0,6083	0,6015	0,4054	0,0833
A003500687	0,5817	0,6143	0,6598	0,6824	0,6872	0,4731	0,0867
A003500688	0,4818	0,5385	0,5762	0,5592	0,5982	0,3721	0,0867
A003665344	0,5034	0,4427	0,6161	0,628	0,5064	0,4202	0,0867
A003665343	0,5187	0,5065	0,5812	0,5236	0,6391	0,4431	0,0867
A003500689	0,644	0,5506	0,6069	0,6885	0,6192	0,499	0,0867
A003500686	0,56	0,5563	0,6571	0,6342	0,6411	0,4409	0,0867
A003665388	0,5572	0,5903	0,5973	0,6189	0,693	0,4782	0,0867
A003500690	0,6539	0,59	0,6397	0,6956	0,6171	0,4405	0,09
A003500691	0,5178	0,5604	0,6062	0,5919	0,6057	0,4844	0,0933
A003665345	0,5886	0,5117	0,6015	0,5709	0,5718	0,465	0,0933
A003500692	0,5577	0,5616	0,6181	0,5726	0,6264	0,4358	0,0967
A003500693	0,5809	0,4878	0,6493	0,5993	0,6637	0,4083	0,0967
A003665348	0,6262	0,5228	0,5979	0,6341	0,5932	0,3941	0,1
A003500694	0,4976	0,5811	0,5652	0,517	0,6198	0,4381	0,1
A003665346	0,4843	0,5422	0,5922	0,5949	0,6157	0,4544	0,1
A003665347	0,5479	0,5117	0,6376	0,623	0,592	0,4782	0,1
A003500698	0,5208	0,5523	0,5816	0,5666	0,6574	0,4872	0,1033
A003500695	0,5729	0,5084	0,5977	0,5984	0,5967	0,4795	0,1033
A003500697	0,5021	0,539	0,6263	0,5586	0,5421	0,4313	0,1033
A003665349	0,5455	0,517	0,593	0,5767	0,6041	0,4929	0,1033
A003665350	0,5707	0,5422	0,5892	0,5677	0,6313	0,5097	0,1067
A003500701	0,5689	0,5294	0,6702	0,5803	0,6035	0,4759	0,11
A003500699	0,5261	0,4783	0,6332	0,5742	0,5611	0,4585	0,11
A003500700	0,5829	0,4856	0,6038	0,5713	0,5832	0,4677	0,11
A003665351	0,5029	0,5783	0,5913	0,5961	0,6111	0,497	0,11
A003665352	0,5034	0,5995	0,6589	0,5753	0,69	0,497	0,11
A003665355	0,4692	0,5777	0,6481	0,5766	0,6295	0,4402	0,1133
A003500702	0,5547	0,5664	0,6148	0,6068	0,6229	0,4305	0,1133
A003665353	0,5051	0,5463	0,6388	0,5623	0,6534	0,4761	0,1133
A003665354	0,6173	0,5259	0,6317	0,606	0,6071	0,4715	0,1133
A003500704	0,5311	0,6312	0,6269	0,6439	0,7253	0,4039	0,1167
A003500703	0,5986	0,5037	0,5776	0,6725	0,5556	0,4637	0,1167

FIG. 3g (Continuação)

A003665356	0,5647	0,4908	0,6252	0,5636	0,5639	0,4044	0,1167
A003500706	0,6084	0,4942	0,6351	0,6085	0,5931	0,4022	0,12
A003500707	0,5036	0,6015	0,6221	0,6085	0,6308	0,5287	0,12
A003500705	0,5406	0,5575	0,5847	0,6461	0,6396	0,3984	0,12
A003665357	0,5964	0,5019	0,6443	0,562	0,5635	0,4972	0,12
A003665358	0,5935	0,5134	0,6483	0,6461	0,6288	0,4338	0,1233
A003665359	0,565	0,5353	0,6278	0,6035	0,5623	0,43	0,1233
A003665389	0,5878	0,5156	0,6463	0,5846	0,6146	0,5214	0,1233
A003500709	0,5957	0,4875	0,6763	0,5683	0,5774	0,4868	0,1267
A003500708	0,5913	0,5436	0,6024	0,5755	0,6651	0,4726	0,1267
A003665360	0,5682	0,5287	0,6408	0,6486	0,5814	0,4386	0,1267
A003500710	0,5276	0,5029	0,5919	0,5968	0,6159	0,4638	0,13
A003500711	0,5663	0,5267	0,5978	0,5635	0,6619	0,4765	0,13
A003500712	0,5802	0,5103	0,5902	0,6587	0,6101	0,4442	0,13
A003500713	0,6039	0,544	0,6882	0,603	0,5757	0,4981	0,1333
A003500714	0,5739	0,5368	0,6405	0,559	0,5648	0,5036	0,1333
A003500715	0,5931	0,5404	0,6614	0,657	0,6496	0,4347	0,1333
A003500716	0,6065	0,4646	0,6196	0,6017	0,5936	0,4452	0,1333
A003665361	0,5437	0,6151	0,6052	0,5951	0,6552	0,4734	0,1333
A003665363	0,5186	0,5162	0,6218	0,5548	0,5781	0,481	0,1367
A003665362	0,5152	0,5379	0,597	0,6398	0,5656	0,4299	0,1367
A003665364	0,5406	0,5042	0,659	0,5069	0,5922	0,5042	0,14
A003500717	0,583	0,4923	0,5509	0,5821	0,5886	0,4558	0,1467

FIG. 4

	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Ciprofloxacina B	0,002	0,02	< 64
Nistatina	< 64	< 64	1,11

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE BIBLIOTECAS DE PEPTÍDEOS E USO DO MESMO".**

5 A presente invenção refere-se a bibliotecas de varredura de peptídeos em diferentes ensaios que oferecem uma oportunidade para simultaneamente interrogar caminhos de sinalização intracelular, criar reagentes para aprofundar a compreensão de um caminho, e criar novas formas de terapias. Muitos, se não todos, os peptídeos biologicamente ativos (por exemplo, hormônios de peptídeos) têm efeitos profundos tanto na saúde
10 quanto na doença, tanto por papéis de estimulação de crescimento, papéis de inibição de crescimento, ou regulação de caminhos metabólicos críticos. A presente invenção está direcionada a novos peptídeos bioativos, a um método *in silico* para identificar esses peptídeos e a uma biblioteca de peptídeos contendo esses peptídeos.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Sanofi-Aventis

<120> **MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE BIBLIOTECAS DE PEPTÍDEOS E USO DO MESMO**

<130> DE2007/006

<140> PCT/EP2008/001687

<141> 2008-03-04

<150> 102007011912.9

<151> 2007-03-13

<160> 185

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Glu Asp Gly Phe
1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Gly Arg Ser Pro Pro Gly
1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Val Arg Val Gly Glu Asn
1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Gly Pro Gly Thr Trp
1 5

<210> 5
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Gly Ile Glu Leu Lys Pro
 1 5

<210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Gln Pro Leu Arg Ser Gln Arg
 1 5

<210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Gly Ala Leu Gly Pro Asp Met Lys
 1 5

<210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Gln Pro Pro Lys Ala Thr Ser
 1 5

<210> 9
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

His Arg Asp Arg Gly Gln Ala Ser
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Leu Glu Asp Ser Leu Leu Asn Trp
1 5

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Glu Cys Leu Glu Lys Arg Asp Phe
1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Arg Gln Met Pro Thr Met Asp Val Lys
1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Arg Arg Asp Gly Gln Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ser Gly Gly Ser Pro Val Arg Thr Ser Met
1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Ala Pro Phe Gln Gly Asn Phe Gly Leu Lys
1 5 10

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 16

Ala Cys Pro Pro Arg Ala Pro Leu Trp Arg
 1 5 10

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 17

Thr Leu Lys Val Tyr Glu Lys Lys Lys Leu
 1 5 10

<210> 18
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

Arg Gln Asp Val Cys Asp Leu Gln Lys Glu
 1 5 10

<210> 19
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 19

Ser Phe Ser Gly Phe Gly Ser Pro Leu Asp
 1 5 10

<210> 20
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20

Lys Glu Arg Leu Asp Phe Gly Gly Trp Val
 1 5 10

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ser Pro Tyr Ile Ser Asp Pro Lys Asn Leu Phe
1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ala Trp Pro Leu Pro Gly Leu Ser Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Ala Pro Ala Arg Pro Gly Ala Pro Arg Arg Ile
1 5 10

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

His Ser Gln Pro Ala Gln Ser Phe Leu Trp Ala
1 5 10

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Asp Leu Gly Thr Lys Gly Pro Arg Arg Glu Ile
1 5 10

<210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27

Ala Ala Pro Cys Phe Ile Cys Met Lys Leu Leu
 1 5 10

<210> 28
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Thr Gln Gly His Pro Ala Ser Ala Pro Val Phe Thr
 1 5 10

<210> 29
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29

His Tyr Thr Thr Trp Tyr Thr Lys Gly Ser Arg Trp
 1 5 10

<210> 30
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Met Arg Pro His Cys Lys Arg Gly Pro Gly Val Cys
 1 5 10

<210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Trp Ser Asp Ile His Asn Pro Val Ser Tyr Arg Ile
 1 5 10

<210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Asn Arg Val Ser Glu Pro Arg Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Asp Val Cys Thr Gln Cys Leu Trp Pro Ser Ser Gly
1 5 10

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Tyr Gly Asp Trp Glu Arg Lys Gly Arg Cys Ile Asp Phe
1 5 10

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Pro Arg His Ser Gln Pro Ala Gln Ser Phe Leu Trp Ala
1 5 10

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Asp Gly Gly
1 5 10

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Phe Pro Gly Ala Pro Pro Pro Trp Leu Ala Gly Gly Phe
1 5 10

<210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38

Phe Pro Gly Ala Pro Pro Pro Trp Leu Ala Gly Gly Phe
 1 5 10

<210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 39

Lys Lys Pro Pro Thr Pro Gly Gly Ser Val Gly Val Gly
 1 5 10

<210> 40
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Thr Cys Leu Pro Lys Ser Leu Tyr His Trp Gly Ile Thr
 1 5 10

<210> 41
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 41

Val Leu Leu Cys Cys Pro Gly Trp Arg Ala Met Val Pro Ser
 1 5 10

<210> 42
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Asn Trp Thr Pro Gln Ala Met Leu Tyr Leu Lys Gly Ala Gln
 1 5 10

<210> 43
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Ala Ala Gly Gln Asp Gly Leu Leu Asp Leu Cys Tyr Gln Gln
1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Gly Pro Gly Ala Ser Gly Leu Arg Val Ser Ser Val Arg Ser
1 5 10

<210> 45

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Glu Ala Ala Pro Gly Asn His Gly Arg Ser Ala Gly Arg Gly
1 5 10

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Ser Pro Gly Leu Cys Leu Gly Phe Val Thr Gln Gly Leu Cys
1 5 10

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Arg Lys His Lys Pro Gln Val Ser Gln Gln Glu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Ser Pro Cys Ala Pro Pro Gln Pro Ser Trp Pro Cys Ser Val Ile
1 5 10 15

<210> 49
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49

Tyr	Cys	Asn	Pro	Ala	Pro	Leu	Cys	Ser	Asp	Gly	Cys	His	Pro	Met
1				5					10					15

<210> 50
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Asp	Pro	Gln	His	Phe	Ala	Asp	Met	Pro	Arg	Val	Thr	Asp	Val	Glu
1				5					10					15

<210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 51

Glu	Thr	Ser	Pro	Ile	Leu	Thr	Glu	Lys	Gln	Ala	Lys	Gln	Leu	Leu
1				5					10					15

<210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52

Ser	Gln	Leu	Gln	Thr	Leu	Ile	Phe	Asn	Pro	Thr	Lys	Asn	Asp	His	Leu
1				5					10					15	

<210> 53
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 53

Lys	Ser	Gly	Cys	Thr	Leu	Ala	Glu	Ala	Glu	Ser	Phe	Met	Glu	Gln	Tyr
1				5					10					15	

<210> 54
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54

Ala	Ala	Ala	Pro	Gln	Pro	Asp	Thr	Asn	Val	Pro	Asp	Phe	Ser	Pro	Ile
1				5					10					15	

<210> 55

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ser	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro	Cys	His	Leu	Leu	Arg	Ile	Cys	Gly	Trp	Cys
1				5					10					15	

<210> 56

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Gly	Gly	Gln	Leu	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Arg	Arg	Met	Ala	Phe	Ser	Lys
1				5					10					15	

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Gly	Arg	Leu	Phe	Leu	Arg	Ala	Glu	Arg	Arg	Ala	Gly	Gly	Phe	Thr	Ser
1				5					10					15	

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ser	Met	Cys	His	Arg	Trp	Ser	Arg	Ala	Val	Leu	Phe	Pro	Ala	Ala	His
1				5					10					15	

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

<210> 60
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60

Thr Thr Tyr Val Met Asp Val Ser Thr Asn Gln Gly Ser Gly Met Glu
 1 5 10 15

His

<210> 61
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 61

Ala Gly Ser Gly Asp Arg Cys Val Pro Ala Ala Gln Arg Ser Gly Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 62
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62

Ser Thr Gly Phe Met Glu Phe Asp Asp Asn Glu Gly Lys His Ser Ser
 1 5 10 15

Lys

<210> 63
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 63

Arg Leu Ser Glu Ala Leu Leu Tyr Leu Val Arg Ala Val Ser Thr Phe
 1 5 10 15

Thr

<210> 64
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

Thr Ser Asp Ala Val His Ala Asn Lys Leu Gly Leu Pro Leu Lys Ile
 1 5 10 15

Ile

<210> 65
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 65

Leu Thr His Phe Leu Lys Thr His Gly Tyr Asp Asp Gly Gly Lys Arg
 1 5 10 15

Gly

<210> 66
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66

Gly Arg Asp Pro Ser Ala Ser Arg Ala Arg Phe Pro Gln Arg Leu Gly
 1 5 10 15

Arg

<210> 67
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 67

Leu Ser Pro Leu Leu Val Ser Arg Ser Glu Tyr Leu Phe Val Arg Ser
 1 5 10 15

Gln

<210> 68
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68

Gly Gln Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Pro Gly Thr Ser Gln Leu Phe
 1 5 10 15

Leu Ser

<210> 69
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69

Phe Gly Ile Pro Met Asp Arg Ile Gly Arg Asn Arg Leu Ser Asn Ser
 1 5 10 15

Arg Gly

<210> 70
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70

Thr Lys Gly Cys Gln Gly Arg Trp Glu Cys Gln Arg Gly Ala Leu Gly
 1 5 10 15

Tyr Leu

<210> 71
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71

Asp Val Phe Phe Glu Phe Trp Val Met Leu Arg Thr Glu Leu Glu Lys
 1 5 10 15

Gly Gln

<210> 72
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72

Arg Pro Leu Leu Asp Arg Arg Ala Ala Arg Glu Glu Pro Val Pro Asn
 1 5 10 15

Arg Arg

<210> 73
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 73

His Pro Glu Pro Ala Ser Pro Arg Ser Ala Gly Ser Pro Ala Arg Leu
 1 5 10 15

Gln Arg

<210> 74
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 74

Lys Val Glu Arg Leu Phe Val Glu Lys Phe His Gln Ser Phe Ser Leu
 1 5 10 15

Asp Asn

<210> 75
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 75

Arg Asn Pro Thr Asp Met Phe Glu Phe Phe Ala Asn Glu Gln Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Leu

<210> 76
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 76

Arg	Glu	Pro	Arg	Ala	Ala	Leu	Ala	Ala	Pro	Ala	Thr	Leu	Gly	Pro	Gly
1				5					10					15	

Ala Ala Gly

<210> 77
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 77

Phe	Arg	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	Ala	His	Gly	Gly	Ser	Asn	Asn	Ser	Arg
1				5					10					15	

Lys Gly His

<210> 78
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 78

Lys	Arg	Cys	Ala	Arg	Leu	Leu	Thr	Arg	Leu	Ala	Val	Ser	Pro	Leu	Cys
1				5					10					15	

Ser Gln Thr

<210> 79
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 79

Ala	Arg	Ala	Arg	Pro	Ala	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Ser	Tyr	Ile	Arg	Arg
1				5					10					15	

Pro Arg Leu

<210> 80
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 80

Gly Gly Ser Lys Glu Ala Leu His Gly Thr Glu Arg Lys Glu Gln Leu
 1 5 10 15

Val Arg Glu Val
 20

<210> 81
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 81

Ala Ser Lys Glu Gly Gly His Gly Arg Gly Val Leu Ser His Ala Ala
 1 5 10 15

Arg Ala Gly Arg
 20

<210> 82
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 82

Ala Glu Ala Gly Leu Pro Ser Ser Arg Ser Phe Met Gly Phe Ala Ala
 1 5 10 15

Pro Phe Thr Asn
 20

<210> 83
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 83

Asp Ile Ser Val Leu Phe Leu Gln Ser Asp Cys Gln His His His Asp
 1 5 10 15

Leu Lys Lys Gln Gly
 20

<210> 84
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 84

Ile Ser Ala Phe Phe Gln His Phe Gln Asn Ser Gly Ser Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Cys Gln Asn His Lys
 20

<210> 85
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 85

Thr His Gly Pro Leu Gln Ala Ala Val Ala Leu Pro Asp Pro Leu Arg
 1 5 10 15

Gly Tyr Val Gly Gln
 20

<210> 86
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Val Ala Leu Ser Cys Trp Gln Leu Asp Pro Ser Val Leu Val Leu
 1 5 10 15

Cys Gly Gln Asn Leu
 20

<210> 87
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87

Ala Ser Val Thr Thr Cys Thr Cys Ala Phe Arg Ala Ala Arg Ala Ser
 1 5 10 15

Pro Ala Leu Ser Ser
 20

<210> 88
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 88

Ala Val Leu Gly Phe Thr Phe Val Glu Gly Phe Ala Lys Pro Leu Pro
 1 5 10 15

Trp Tyr Ala Arg Gly
 20

<210> 89
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Gln His Ser Thr Glu Ser His Arg His Leu Pro Ala Phe Pro Pro
 1 5 10 15

Gln Thr Leu Gly Gly
 20

<210> 90
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 90

Gln Cys Leu Val Phe Val Thr Pro Gln Arg Arg Gly Thr Cys Glu Lys
 1 5 10 15

Tyr Ser Gly Glu Ile
 20

<210> 91
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91

Arg Arg Thr Ser Thr Val Val His Lys Gly Thr Lys Arg Met Leu Lys
 1 5 10 15

Asn Pro Gly Trp Ile
 20

<210> 92
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 92

Phe Leu Leu Phe Leu Pro Tyr His Thr Val His Phe Ser Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Lys Asn His His Gln Leu
 20

<210> 93
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Gln Thr Thr His Thr Ala Ile Val Thr Pro Ala Cys Leu Val Thr
 1 5 10 15

Cys Val Ser Glu Lys Pro
 20

<210> 94
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94

Gly His Ser Gly Ala Ser Pro Thr Pro Gly Pro Gln Glu Leu Glu Arg
 1 5 10 15

Glu Asn Ser Trp Cys Pro
 20

<210> 95
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95

Ser Pro Glu Asp Glu Glu Lys Asn Phe Asp Gln Thr Arg Phe Leu Glu
 1 5 10 15

Asp Ser Leu Leu Asn Trp
 20

<210> 96
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 96

Asp Thr Gly Ala Ser Thr Thr Gly His Pro Val Leu Ser Gln Pro Ala
 1 5 10 15

Cys Ala Pro Cys Gly Gln
 20

<210> 97
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 97

Ser Leu Gly Leu Arg Thr Phe Arg Lys Asp Leu Trp Glu Glu Ala Glu
 1 5 10 15

Leu Gly Gln Thr Leu Glu
 20

<210> 98
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 98

Arg Ile His Val Phe Leu Leu Asp Leu Ile Leu Pro Val His Gly Met
 1 5 10 15

Met Gln Ser Val His Glu
 20

<210> 99
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 99

Trp Pro Arg Val Pro Gln Pro Gln His Ser Ala Gln Ser Leu Ala Trp
 1 5 10 15

Ser His Leu Met Thr Arg
 20

<210> 100
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 100

Gln Phe Val Ser Cys Ala Glu Gln Phe Arg Ser Pro Gly Ser Leu Ser
 1 5 10 15

Pro Gly Pro Lys Pro Pro
 20

<210> 101
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 101

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

Phe Gly Gly Pro Met Thr
 20

<210> 102
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 102

Asp Glu Asp Thr Pro Arg Lys Asp His Val Lys Thr Trp Arg Glu Asp
 1 5 10 15

Ser Gln Leu Gln Ala Lys Glu
 20

<210> 103
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Leu Gly Ser Thr Ser Ser Gly Asp Leu Gly His Ile Leu Cys Pro
 1 5 10 15

Leu Val Ser Trp His Lys Ile
 20

<210> 104
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 104

Ala Pro Gln Arg Leu Leu Glu Arg Arg Asn Trp Thr Pro Gln Ala Met
 1 5 10 15

Leu Tyr Leu Lys Gly Ala Gln
 20

<210> 105
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 105

Arg His Ala His Asn Ile Gly Glu Thr Trp Ile Ser Ala Leu Ser Glu
 1 5 10 15

Pro Val Cys His Thr Leu Ser
 20

<210> 106
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 106

Lys Gln Pro Leu Gly Pro Pro Gly Leu Gln Leu Ala Gly Ser Met Glu
 1 5 10 15

Ser Thr Arg Thr Val Ala Lys
 20

<210> 107
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 107

Thr Val Ile Thr Ser Pro Arg Glu Val Val Arg Ala Ala Arg Arg Trp
 1 5 10 15

Ala Ala Gly Ser Pro Gly Gly
 20

<210> 108
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 108

Ala Ala Thr Lys Phe Gly Pro Glu Thr Ala Ile Pro Arg Glu Leu Met
 1 5 10 15

Phe His Glu Val His Gln Thr
 20

<210> 109
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109

Val Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Pro Arg Ala Leu Leu Arg Pro Leu
 1 5 10 15

Pro Glu Thr Pro Pro Arg Arg Pro
 20

<210> 110
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 110

Val Ala Ala Leu Gly Val Leu Gly Ala Glu Trp Gly Pro Asp Leu Ser
 1 5 10 15

Gly Phe Trp Val Gln Leu Arg Ser
 20

<210> 111
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Lys Leu Pro Phe Leu Asn Trp Asp Ala Phe Pro Lys Leu Lys Gly Leu
 1 5 10 15

Arg Ser Ala Thr Pro Asp Ala Gln
 20

<210> 112
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 112

Ala Val Gln Val Ala Glu Pro Leu Gly Ser Cys Gly Phe Gln Gly Gly
 1 5 10 15

Pro Cys Pro Gly Arg Arg Arg Asp
 20

<210> 113
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 113

Ser Asn Gly His Val Gly Ser Cys Leu Gln Pro Gln Gly Asp Trp Lys
 1 5 10 15

Asp Glu Val Lys Asp Ala Gly His
 20

<210> 114
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 114

Arg Trp Ile Pro Gly Ser Ser Trp Pro Met Asp Val Ser His His Ser
 1 5 10 15

Ile Leu Glu Thr Glu Lys Arg Ser
 20

<210> 115
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 115

Gln Pro Leu Gln Pro Ala Phe Gly Arg Leu Thr Ala Ala Ser Ser Ala
 1 5 10 15

Ile Leu Gln Trp His Arg Ser Pro
 20

<210> 116
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 116

Val His Val Lys Gln Gln Trp Asp Gln Gln Arg Leu Arg Asp Gly Val
 1 5 10 15

Ile Arg Asp Ile Glu Arg Gln Ile
 20

<210> 117
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 117

Gln Pro Val Pro Thr Gln Glu Thr Gly Pro Lys Ala Met Gly Asp Leu
 1 5 10 15

Ser Cys Gly Phe Ala Gly His Ser
 20

<210> 118
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 118

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

Glu Glu Ala His Gly Ser Arg Leu
 20

<210> 119
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 119

Phe Pro Gln Ser Gly Arg Gln Trp Asn Gly Tyr Ile Asn Ala Tyr Pro
 1 5 10 15

Lys Ser Ser Gln Pro Pro Arg Gly
 20

<210> 120
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 120

Pro Leu Leu Ser Arg Ala Gln Gln Arg Lys Arg Asp Gly Pro Asp Leu
 1 5 10 15

Ala Glu Tyr Tyr Tyr Asp Ala His Leu
 20 25

<210> 121
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 121

Lys Pro Asn Lys His Ser Arg Ala Cys Gln Gln Phe Leu Lys Gln Cys
 1 5 10 15

Gln Leu Arg Ser Phe Ala Leu Pro Leu
 20 25

<210> 122
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 122

His Ser Gly Gln Gly Thr Ser Pro Gln Gln Asp Thr Gln Ser Phe Phe
 1 5 10 15

Leu Cys Pro Ile Met Leu Gln Arg Gln
 20 25

<210> 123
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 123

Thr Asn Ser Glu Pro Ser Tyr Glu Leu Pro Ala Leu Glu Thr Ala Phe
 1 5 10 15

Pro Val Asp Cys Arg Leu Leu Cys Ser
 20 25

<210> 124
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 124

Ala Gln Thr Gly His Gln Val Arg Arg Val Leu Pro Ala Ala Arg Arg
 1 5 10 15

Gly Arg Leu His Ala Arg Ala Pro Gly
 20 25

<210> 125
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 125

Arg Glu Leu Ser Pro Thr Ala Pro Lys Trp Leu Glu Glu Ala Glu Glu
 1 5 10 15

Arg Leu Thr Leu Arg Ser Ile Pro Leu
 20 25

<210> 126
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126

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

His Trp His Val Ser His Val Trp Leu
 20 25

<210> 127
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127

Phe Asn Ser Gly Ser Val Phe Arg Asn Glu Leu Leu Pro Leu Phe Lys
 1 5 10 15

Glu Tyr Gly Lys Ser Lys Ile Gln Arg
 20 25

<210> 128
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 128

Lys Arg Gly Lys Gln Val Cys Ala Asp Pro Ser Glu Ser Trp Val Gln
 1 5 10 15

Glu Tyr Val Tyr Asp Leu Glu Leu Asn
 20 25

<210> 129
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Arg Ala Arg Pro Ala Ser Ser Leu Ala Ser Ser Tyr Ile Arg Arg
 1 5 10 15

Pro Arg Leu Arg Glu Pro Pro Gly Leu
 20 25

<210> 130
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130

Arg His Asn Leu Gln Leu Leu Asn Asp Met Ala Gly Arg Leu Tyr His
 1 5 10 15

Phe Ser Glu Val Leu Pro Asn Leu Phe
 20 25

<210> 131
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Val Val Asp His Pro Lys Arg Arg Phe Gly Ile Pro Met Asp Arg Ile
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Arg Leu Ser Asn Ser Arg Gly
 20 25

<210> 132
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132

Gly Glu Thr Gly Glu Gly Leu Ser Leu Ala Phe Leu Ser Ser Leu Met
 1 5 10 15

Phe Thr Ser Arg Asn Gly Leu Val Gly Cys
 20 25

<210> 133
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Glu Arg Cys Phe Ser Ile Leu Ala Leu Ser Val Cys Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Ser Met Arg Ala
 20 25

<210> 134
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

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

Ala Ser Gly Glu Ser Leu Leu Pro Gly Leu
 20 25

<210> 135
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135

Ala Glu Glu Gln Phe Leu Glu His Trp Leu Asn Pro His Cys Lys Pro
 1 5 10 15

His Cys Asp Arg Asn Arg Ile His Pro Val
 20 25

<210> 136
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136

Ala Glu Ala Ala Arg Ala Leu Gln Arg Arg Cys Ser Gln Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Pro Ile Trp Arg Thr Leu Arg Thr His Glu
 20 25

<210> 137
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 137

Ala Pro Lys Leu Gly Gln Leu Glu Asp Asn His Val Arg Pro Phe Pro
 1 5 10 15

Ala Asp Gly Arg Val Arg Val Gly Glu Asn
 20 25

<210> 138
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 138

Ser Arg Glu Ala Val Glu Gln Trp Arg Gln Trp His Tyr Asp Gly Leu
 1 5 10 15

His Pro Ser Tyr Leu Tyr Asn Arg His His Thr
 20 25

<210> 139
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 139

His Pro Ser Pro Ser Val Ser Ala Gln Glu Gly Pro Gly Arg Gln Pro
 1 5 10 15

Thr Ala Leu Gln Asn Tyr Ser His Trp Ala Arg Glu
 20 25

<210> 140
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 140

Ser Leu Val Thr Ser Leu Tyr Leu Pro Asn Thr Glu Asp Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Trp Leu Trp Pro Lys Pro Asp Leu His Ser Gly Thr
 20 25

<210> 141
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 141

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

Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe
 20 25

<210> 142
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 142

Asp Ala Gly Val Leu Glu Lys Val Leu Lys Ile Lys Glu Gln Asn Val
 1 5 10 15

His Asn Lys Thr Ala Ser Thr Phe Leu Lys Lys Asp Val
 20 25

<210> 143
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Val Tyr Asn Gly Leu Glu Leu Asn Thr Trp Met Lys Val Glu Arg
 1 5 10 15

Leu Phe Val Glu Lys Phe His Gln Ser Phe Ser Leu Asp Asn
 20 25 30

<210> 144
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 144

Gly Trp Gly Gln Leu Leu Pro Pro Asn His Leu Phe Val Met Glu Glu
 1 5 10 15

Gly Gly Trp Gly Ser Ser Leu Ala Ala Asp Gly Phe Pro Pro
 20 25 30

<210> 145
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 145

Leu Ala Val Gly Ser Asn Ser Pro Ser Gly Gln Ser Arg Asp Gly Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Gln Asn Ala His Pro Gln Val Glu Ser Trp Val Pro
 20 25 30

<210> 146
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 146

Gln Leu Pro Ala Leu Pro Gln Lys Cys Gln Asp Val His Gln Pro Leu
 1 5 10 15

Ala Arg Ala Arg Ser Arg Gln Ser Thr Val Thr Gly Glu Cys
 20 25 30

<210> 147
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 147

Glu Ala Gly Ala Val Lys Glu His Glu Leu Thr Gly Gln Asn Asn Gln
 1 5 10 15

Met Pro Pro Glu Glu Pro Lys Pro Leu Pro Thr Lys Thr Ala Asn
 20 25 30

<210> 148
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 148

Gln Pro Asn Val Val Glu Ala Arg Trp Ile Pro Gly Ser Ser Trp Pro
 1 5 10 15

Met Asp Val Ser His His Ser Ile Leu Glu Thr Glu Lys Arg Ser
 20 25 30

<210> 149
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 149

Ala Ser Ser Ala Gln Val Ser Val Trp Leu Thr Pro Gly Thr Thr Gln
 1 5 10 15

His Leu Pro Trp Met Gly Leu Pro Gly Gln Gly Cys Cys Trp Ser
 20 25 30

<210> 150
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 150

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

Glu Ser Phe Thr Glu Val Phe Pro Ser Lys Phe Pro Glu Gly Leu
 20 25 30

<210> 151
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Ala Asp Pro Glu Leu Pro Arg Pro Phe Leu Arg His Val Tyr Pro
 1 5 10 15

Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr Ser Leu Leu Val Gly Asp Ala Gln Arg
 20 25 30

<210> 152
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 152

Ser Arg Val Pro Gly Pro Ser Leu Tyr Pro Cys Pro Leu Leu Gln Arg
 1 5 10 15

His Leu Ser Gln Gly Arg Val Arg Leu Cys Ala Leu Val Ala Lys Asp
 20 25 30
 Met

<210> 153
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Ser Thr Val Ile Pro Lys Ser Glu Val Ser Thr Ala Leu Cys Ser
 1 5 10 15

Leu Gly Leu Gln Leu Asn Met Ala Ser Pro Ser Arg Ala Arg Phe Pro
 20 25 30
 Gln

<210> 154
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154

Asp Pro Lys Pro Asp Phe Pro Lys Phe Leu Ser Leu Leu Gly Thr Glu
 1 5 10 15

Ile Ile Glu Asn Ala Val Glu Phe Ile Leu Arg Ser Met Ser Arg Ser
 20 25 30
 Thr

<210> 155
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 155

Ala Glu Thr Gly Thr Pro Thr Ser Pro Arg Cys Glu Pro Gly Glu Ala
 1 5 10 15

Thr Pro Ala Val Arg Asp Gly Cys Ala Ser Trp Pro Arg Gln Gly Tyr
 20 25 30

Leu

<210> 156

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Arg Pro Arg Gly Arg Arg Gly Ala Arg Val Thr Asp Lys Glu Pro Lys
 1 5 10 15

Pro Leu Leu Phe Leu Pro Ala Ala Gly Ala Gly Arg Thr Pro Ser Gly
 20 25 30

Ser

<210> 157

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Asn Thr Gly Pro Asn Arg Gly Cys Gly Ser Lys Thr His Thr Arg Thr
 1 5 10 15

Arg Pro Gly Ala Ala Leu Cys Ser Ser Gly Pro Trp Leu Gly Leu Val
 20 25 30

Val Met

<210> 158

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gln Asp Leu Thr Trp Asn Lys Tyr Gln Ala Glu Glu Ser Ile Thr Cys
 1 5 10 15

Arg Gly Glu Gly Ser Pro Trp Arg Leu Lys Val Gly Ala Arg Cys Leu
 20 25 30

Ala Pro

<210> 159

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Lys Val Pro Ser Leu Arg Glu Ala Met Glu Lys Val Pro Ser Gln Gly
 1 5 10 15

Ser Val Pro His Gly Ala Val Arg Leu Lys Gly Leu Thr Gly Ser Ser
 20 25 30

Pro His

<210> 160

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

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

Asp Val Phe Phe Glu Phe Trp Val Met Leu Arg Thr Glu Leu Glu Lys
 20 25 30
 Gly Gln

<210> 161

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Asn Glu Asp Thr Tyr Lys Gly Ala Tyr Ser Gly Val Gly Leu Ala Leu
 1 5 10 15

Gly Lys Asp Ser His Leu Gly Arg Lys Asp Lys Val Glu Arg Gly Gln
 20 25 30

Arg Arg Lys
 35

<210> 162

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Thr Val Met Trp Cys Asn Leu Glu Cys Ala Arg Thr Thr Ser Glu Met
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Arg Asp Pro Gln His Phe Ala Asp Met Pro Arg Val Thr
 20 25 30

Asp Val Glu
35

<210> 163
<211> 35
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Ser Trp Glu Val Gly Tyr Ser Trp Leu Gln Pro Ala Leu Glu Ser
1 5 10 15

Gly Phe Phe Thr Met Thr Leu Ala Gln Gln His Val Leu Ala Leu His
20 25 30

Ala Ile Ser
35

<210> 164
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Leu Ser Ile Lys Cys Ile Asn Ile Phe Asp Leu Lys Ile Trp Met
1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Ser Arg Ala Ser Ile Leu Arg Met Glu Cys Leu Glu
20 25 30

Lys Arg Asp Phe
35

<210> 165
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Leu Pro Gly Glu Ser Gly Ser Cys Glu Asp Gly Gln Ser Ala Pro Ala
1 5 10 15

Gln Pro Pro Arg Arg Arg Thr Gly Thr Arg Ala Cys Pro Pro Arg Ala
20 25 30

Pro Leu Trp Arg
35

<210> 166
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 166

Val Ser Val Gly Thr Met Gln Met Ala Gly Glu Glu Ala Ser Glu Asp
 1 5 10 15

Ala Lys Gln Lys Ile Phe Met Gln Glu Ser Asp Ala Ser Asn Phe Leu
 20 25 30

Lys Arg Arg Gly
 35

<210> 167
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 167

Ala Pro Gly Arg Val Asn Ala Leu Gln Glu Pro Phe Phe Gln Ala Trp
 1 5 10 15

Phe Gln Val Ala Val Met Thr Ala Pro Pro Glu Ser Arg His Leu Pro
 20 25 30

Trp Val Pro Phe
 35

<210> 168
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 168

Gly Cys Pro Ser Arg Trp Cys Arg Asp Ala Gly Val Leu Glu Lys Val
 1 5 10 15

Leu Lys Ile Lys Glu Gln Asn Val His Asn Lys Thr Ala Ser Thr Phe
 20 25 30

Leu Lys Lys Asp Val
 35

<210> 169
 <211> 37

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 169

Arg Pro Val Cys Thr Ala Ser Ala Gly Ser Leu Pro Phe Ala Phe Cys
 1 5 10 15

Met Val Ser Thr Thr Met Arg Ser Trp Trp Glu Ile Arg Gly Trp Glu
 20 25 30

Glu Gln Arg Leu Gly
 35

<210> 170
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 170

Val Val Leu Ser Arg His Gln Ala Pro Phe Asp Pro Arg Pro Leu Pro
 1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Thr Pro Arg Ser Ala Arg Ile Leu Asp Arg
 20 25 30

Gly His Ala Glu Met
 35

<210> 171
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 171

Leu Pro Asn Gly Ile Ser Ser Arg Val Met His Leu Pro Tyr Pro Phe
 1 5 10 15

Ile Phe Ile Ile Ser Pro Pro Leu Lys Lys Leu Ser Ile Phe Ala Arg
 20 25 30

Thr Leu Thr Asn Arg Asn
 35

<210> 172
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 172

Pro Asp Leu Thr Ile Pro Glu Ile Pro Pro Lys Cys Gly Glu Leu Lys
 1 5 10 15

Thr Glu Leu Leu Gly Leu Lys Glu Arg Lys His Lys Pro Gln Val Ser
 20 25 30

Gln Gln Glu Glu Leu Lys
 35

<210> 173

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Arg Ile Met Gly Glu Asn Thr Ser Tyr Asp Asp Pro Cys Lys Gly Thr
 1 5 10 15

Ile Cys Arg Ser His Arg Ala Leu Met Arg Lys Ala Ala Pro Cys Phe
 20 25 30

Ile Cys Met Lys Leu Leu
 35

<210> 174

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Thr Val Thr Gln Glu Ala Lys Glu Gly Ser His Ala Asp Val Ser Ser
 1 5 10 15

Val Pro Val Tyr Pro Leu Asn Gln Thr Glu Lys Thr Thr Gly Lys Ser
 20 25 30

Glu Arg Met His Val Ala Pro
 35

<210> 175

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Gln Val Pro His Pro Arg Lys Lys Glu Leu Glu Leu Arg Asp Val Leu
 1 5 10 15

Glu Ala Glu Lys Ser Lys Val Lys Thr Pro Val Asp Tyr Ala Ser Gly
 20 25 30

Glu Ser Leu Leu Pro Gly Leu
 35

<210> 176
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 176

Met Pro Ala Asn Arg Leu Ser Cys Tyr Arg Lys Ile Leu Lys Asp His
 1 5 10 15

Asn Cys His Asn Leu Pro Glu Gly Val Ala Asp Leu Thr Gln Ile Asp
 20 25 30

Val Asn Val Gln Asp His Phe
 35

<210> 177
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 177

Ala Pro Ala Arg Trp Glu Trp Leu Tyr Ser Ile Tyr Arg Lys Gly Thr
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Arg Arg Asn Val Leu Arg Ser Pro Cys Ala Pro Pro Gln
 20 25 30

Pro Ser Trp Pro Cys Ser Val Ile
 35 40

<210> 178
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 178

Thr His Pro Tyr Leu Pro Arg Thr Leu Cys Val Ala Ser Glu His Cys
 1 5 10 15

Phe Ser Trp Arg Pro Leu Glu Leu Trp Leu Pro Ser Arg Ala Trp Pro
 20 25 30

Leu Pro Gly Leu Ser Pro Ser Gly
 35 40

<210> 179
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179

Ala Arg Arg Gly Cys Pro Ser Arg Trp Cys Arg Asp Ala Gly Val Leu
 1 5 10 15

Glu Lys Val Leu Lys Ile Lys Glu Gln Asn Val His Asn Lys Thr Ala
 20 25 30

Ser Thr Phe Leu Lys Lys Asp Val
 35 40

<210> 180
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Glu Val Thr Glu Lys Pro Met Leu Thr Leu Asn Phe Ser Glu His
 1 5 10 15

Ser His Ile Ala Gln Leu Val Asp Ser Leu Val Thr Lys Leu Phe Pro
 20 25 30

Leu Phe His Asn His Leu Leu His
 35 40

<210> 181
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 181

Ser Tyr Thr Phe Trp Arg Glu Asp Tyr Glu Gly Val Gly Trp Gly Arg
 1 5 10 15

Asp Val Arg Gly Pro Gly Thr His Glu Pro Leu Ser Ala Gly Arg Leu
 20 25 30

Leu Ala Pro Pro Ser Arg Pro Asn
 35 40

<210> 182

<211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182

Pro Ser Ser Thr Ser Lys Ala Pro Trp Ser Leu Trp Glu Pro Thr Gly
 1 5 10 15

Gln Leu Gly Phe Pro His Cys Pro Ala Val Arg Asn Gly Ala Val Lys
 20 25 30

Leu Asp Cys Leu Ser Pro Val Leu Pro
 35 40

<210> 183
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 183

Ile Ser Asp Thr Ser Gln Leu Thr Cys Cys Ser His Trp Asp Pro Ser
 1 5 10 15

Ser Ser His Asp Lys Ala Val Gly Leu Ser Pro Met Trp Phe Gly Leu
 20 25 30

Phe Gly Gly Ile Ser Asn Leu Arg Ser
 35 40

<210> 184
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 184

Ala Val Leu Pro Gly Met Phe Leu Ala Pro Pro Leu His Ser Pro Val
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Met Phe Leu Ala Pro Pro Leu His Ser Pro Val Leu Ile
 20 25 30

Ser His Phe Ser Lys Val Gly Phe Arg Gly
 35 40

<210> 185
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 185

Ser Pro Asn Pro Gln Leu Leu Thr Ile Pro Glu Ala Ala Thr Ile Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ser Leu Gln Lys Ser Pro Glu Asp Glu Glu Lys Asn Phe Asp
20 25 30

Gln Thr Arg Phe Leu Glu Asp Ser Leu Leu Asn Trp
35 40