



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 178**

51 Int. Cl.:  
**C07K 14/195** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD  
DE PATENTE EUROPEA

T1

96 Número de solicitud europea: **08786222 .3**

96 Fecha de presentación de la solicitud: **17.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2190863**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2010**

30 Prioridad: **31.07.2007 EP 07113533**  
**31.07.2007 US 962618 P**

43 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.10.2010**

46 Fecha de publicación de la traducción de las  
reivindicaciones: **13.10.2010**

71 Solicitante/s: **AFFIBODY AB.**  
**Box 20137**  
**161 02 Bromma, SE**

72 Inventor/es: **Abrahmsén, Lars;**  
**Jonsson, Andreas;**  
**Dogan, Jakob y**  
**Nygren, Per-Åke**

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

54 Título: **Nuevas composiciones, métodos y usos de unión de la albúmina.**

ES 2 346 178 T1

# ES 2 346 178 T1

## REIVINDICACIONES

5 1. Polipéptido de unión a la albúmina que comprende un motivo de unión a la albúmina, donde el motivo consiste en la secuencia de aminoácidos:



10 en la que, cada uno independientemente de los otros,

$X_5$  es seleccionado de entre Y y F;

$X_8$  es seleccionado de entre N, R y S;

15  $X_9$  es seleccionado de entre V, I, L, M, F y Y;

$X_{11}$  es seleccionado de entre N, S, E y D;

20  $X_{12}$  es seleccionado de entre R, K y N;

$X_{14}$  es seleccionado de entre K y R;

$X_{20}$  es seleccionado de entre D, N, Q, E, H, S, R y K;

25  $X_{23}$  es seleccionado de entre K, I y T;

$X_{24}$  es seleccionado de entre A, S, T, G, H, L y D; y

30  $X_{25}$  es seleccionado de entre H, E y D;

a condición de que la secuencia de aminoácidos no sea



35

el polipéptido de unión a la albúmina uniéndose a la albúmina de tal manera que el valor  $K_D$  de la interacción es como máximo de  $1 \times 10^{-9}$  M.

40

2. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 1, en el que  $X_5$  es Y.

3. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_8$  es seleccionado de entre N y R.

45

4. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 3, en el que  $X_8$  es R.

5. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_9$  es L.

50

6. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{11}$  es seleccionado de entre N y S.

7. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 6, en el que  $X_{11}$  es N.

55

8. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{12}$  es seleccionado de entre R y K.

9. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 8, en el que  $X_{12}$  es R.

60

10. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 8, en el que  $X_{12}$  es K.

11. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{14}$  es K.

65

12. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{20}$  es seleccionado de entre D, N, Q, E, H, R y S.

13. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 12, en el que  $X_{20}$  es E.

## ES 2 346 178 T1

14. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{23}$  es seleccionado de entre K y L.

15. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 14, en el que  $X_{23}$  es K.

16. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{24}$  es seleccionado de entre A, S, T, G, H y L.

17. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 16, en el que  $X_{24}$  es L.

18. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 17, en el que  $X_{23}X_{24}$  es KL.

19. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 17, en el que  $X_{23}X_{24}$  es TL.

20. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 16, en el que  $X_{24}$  es seleccionado de entre A, S, T, G y H.

21. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 20, en el que  $X_{23}$  es I.

22. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $X_{25}$  es H.

23. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho motivo de unión a la albúmina consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEQ ID NO:1-257.

24. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 23, en el que dicho motivo de unión a la albúmina consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:155, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:244 y SEQ ID NO:245.

25. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 24, en el que dicho motivo de unión a la albúmina consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:53 y SEQ ID NO:239.

26. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho motivo de unión a la albúmina forma parte de un dominio de proteína de haz de triple hélice.

27. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 26, en el que dicho dominio de proteína de haz de triple hélice es seleccionado de entre el grupo que consiste en dominios de triple hélice de proteínas receptoras bacterianas.

28. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 27, en el que dicha proteína receptora bacteriana es seleccionada de entre el grupo que consiste en proteínas receptoras de unión a la albúmina procedentes de las especies *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Fingoldia*.

29. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 28, en el que dicha proteína receptora de unión a la albúmina es seleccionada de entre el grupo que consiste en G; MAG; ZAG; PPL; y PAB.

30. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 29, en el que dicha proteína receptora de unión de la albúmina es la proteína G.

31. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 30, en el que dicha proteína receptora de unión de la albúmina es la proteína G de la cepa G148 de *Streptococcus*.

32. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 31, en el que dicho dominio de proteína de haz de triple hélice es seleccionado de entre el grupo que consiste en el dominio GA1, el dominio GA2 y el dominio GA3 de la proteína G de la cepa de *Streptococcus* G148.

33. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 32, en el que dicho dominio de proteína de haz de triple hélice es el dominio GA3 de la proteína G de la cepa de *Streptococcus* G148.

34. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 27, en el que dicha proteína receptora bacteriana es la proteína A de *Staphylococcus aureus*.

35. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 34, en el que dicho dominio de proteína de haz de triple hélice es seleccionado de entre el grupo que consiste en los dominios A, B, C, D y E de la proteína A.

36. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 34, en el que dicho dominio de proteína de haz de triple hélice es la proteína Z derivada del dominio B de la proteína A de *Staphylococcus aureus*.

## ES 2 346 178 T1

37. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 26, que comprende la secuencia de aminoácidos:



5  
en la que

[ABM] es un motivo de unión a la albúmina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-25,

10 y en la que, cada uno independientemente de los otros,

$X_a$  es seleccionado de entre V y E;

15  $X_b$  es seleccionado de entre L, E y D;

$X_c$  es seleccionado de entre N, L, e I;

$X_d$  es seleccionado de entre R y K; y

20  $X_e$  es seleccionado de entre D y K.

38. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 37, en el que  $X_a$  es V.

25 39. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 37-38, en el que  $X_b$  es L.

40. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 37-39, en el que  $X_c$  es N.

30 41. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 37-40, en el que  $X_d$  es R.

42. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 37-41, en el que  $X_e$  es D.

35 43. Polipéptido de unión a la albúmina, cuya secuencia de aminoácidos comprende una secuencia que satisface una definición seleccionada de entre las siguientes:

i) es seleccionada de entre SEQ ID NO:258-514.

40 ii) es una secuencia de aminoácidos con una identidad del 85% o superior a una secuencia seleccionada de entre SEQ ID NO:258-514.

44. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 43, cuya secuencia de aminoácidos comprende una secuencia que satisface una definición seleccionada de entre las siguientes:

45 iii) es seleccionada de entre SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:248, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:272, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:400, SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:485, SEQ ID NO:486, SEQ ID NO:487, SEQ ID NO:488, SEQ ID NO:489 y SEQ ID NO:490.

50 iv) es una secuencia de aminoácidos con una identidad del 85% o superior a una secuencia seleccionada de iii).

55 45. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 44, cuya secuencia de aminoácidos comprende una secuencia que satisface una definición seleccionada de entre las siguientes:

v) es seleccionada de entre SEQ ID NO:248 y SEQ ID NO:484.

60 vi) es una secuencia de aminoácidos con una identidad del 85% o superior a una secuencia seleccionada de v).

46. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se une a la albúmina de tal manera que el valor  $K_D$  de la interacción es como máximo de  $1 \times 10^{-10}$  M.

65 47. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 46, que se une a la albúmina de tal manera que el valor  $K_D$  de la interacción es como máximo de  $1 \times 10^{-11}$  M.

## ES 2 346 178 T1

48. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 47, que se une a la albúmina de tal manera que el valor  $K_D$  de la interacción es como máximo de  $1 \times 10^{-12}$  M.

5 49. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se une a la albúmina de suero humano.

50. Polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente uno más aminoácido(s) adicionales colocado(s) en uno o ambos lados del motivo de unión de la albúmina.

10 51. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 50, en el que dicho(s) aminoácido(s) adicional(es) mejora(n) la unión a la albúmina por la presencia de dicho polipéptido.

15 52. Polipéptido de unión a la albúmina según la reivindicación 50, en el que dicho(s) aminoácido(s) adicional(es) mejora(n) una característica seleccionada de entre la producción, la purificación, la estabilización *in vivo* o *in Vitro*, el acoplamiento y la detección del polipéptido, y cualquier combinación de los mismos.

53. Fragmento de un polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuyo fragmento retiene considerablemente la unión a la albúmina.

20 54. Fragmento según la reivindicación 53, correspondiente a un polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 1-52 que ha sido truncado en el extremo N-terminal.

25 55. Fragmento según la reivindicación 54, en el que el truncamiento en el extremo N-terminal es de entre 1 y 3 aminoácidos.

56. Multímero o polipéptidos de unión a la albúmina o fragmentos de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprenden por lo menos dos polipéptidos de unión a la albúmina o fragmentos de los mismos como unidades de monómero.

30 57. Multímero según la reivindicación 56, en el que las secuencias de aminoácidos de las unidades de monómero son iguales.

58. Multímero según la reivindicación 56, en el que las secuencias de aminoácidos de las unidades de monómero son diferentes.

35 59. Proteína de fusión ó conjugado que comprende

40 i) una primera fracción que consiste en un polipéptido de unión a la albúmina, fragmento o multímero según cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

ii) una segunda fracción que consiste en un polipéptido que presenta una actividad biológica deseada.

45 60. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 59, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad terapéutica.

61. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 59, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad de unión.

50 62. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 59, en el que dicha actividad biológica deseada es una actividad enzimática.

55 63. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 59, en el que dicha segunda fracción es seleccionada de entre el grupo que consiste en GLP-1; HGH; G-CSF; agonista del receptor de IL-1; TNF- $\alpha$ ; y los factores coagulantes de la sangre VII, VIII, IX, X.

60 64. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 59, en el que dicha segunda fracción es una fracción de unión capaz de una interacción selectiva con una molécula diana, cuya fracción de unión es seleccionada de entre el grupo que consiste en anticuerpos y fragmentos y dominios de los mismos que retienen considerablemente la actividad de unión a anticuerpos; microcuerpos, maxicuerpos, avímeros y otras pequeñas proteínas con un enlace disulfuro; y proteínas de unión derivadas de un soporte seleccionadas de entre el grupo que consiste en una proteína A estafilocócica y dominios de la misma, lipocalinas, dominios de repetición de anquirina, dominios de unión a la celulosa, cristalinas  $\gamma$ , proteína verde fluorescente, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano, inhibidores de la proteasa, dominios PDZ, aptámeros peptídicos, nucleasa estafilocócica, tendamistades, dominio de fibronectina tipo III, dedos de cinc, conotoxinas, y dominios de Kunitz.

65 65. Proteína de fusión ó conjugado según la reivindicación 64, en el que dicha molécula diana es seleccionada de entre el grupo que consiste en péptido  $A\beta$ ; otros péptidos amiloides asociados a la diseasea; toxinas, como toxinas

## ES 2 346 178 T1

- bacterianas y venenos de serpiente; factores coagulantes de la sangre, como el factor de von Willebrand; interleuquinas, como IL-13; miostatina; factores proinflamatorios, como TNF- $\alpha$ , receptor de TNF- $\alpha$  e IL-8; factores de complemento, como C3a y C5a; mediadores de la hipersensibilidad, como la histamina e IgE; antígenos relacionados con tumores, como CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, cMet, HER1, HER2, HER3, HER4, CA9, CEA, receptor de IL-2, MUC1, PSMA, TAG-72.
66. Polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un marcador.
67. Polipéptido según la reivindicación 66, en el que dicho marcador es seleccionado de entre el grupo que consiste en metales y tintes fluorescentes, tintes cromóforos, compuestos quimoluminiscentes y proteínas bioluminiscentes, enzimas, radionúclidos y partículas.
68. Polinucleótido que codifica un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-65.
69. Método de producción de un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-65, que comprende la expresión de un polinucleótido según la reivindicación 68.
70. Vector de expresión que comprende un polinucleótido según la reivindicación 69.
71. Célula huésped que comprende un vector de expresión según la reivindicación 70.
72. Método de producción de un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1-65, que comprende cultivar una célula huésped **caracterizada** según la reivindicación 71 bajo condiciones que permitan la expresión de dicho polipéptido a partir de dicho vector de expresión, y aislar el polipéptido.
73. Uso de una proteína de fusión ó conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 59-65 para la preparación de un medicamento que exhibe una media vida *in vivo* que sea superior a la media vida *in vivo* del polipéptido que presenta una actividad biológica deseada *per se*.
74. Uso de una proteína de fusión conjugado o ó conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 59-65 para la preparación de un medicamento que no provoca una respuesta inmune o provoca una respuesta inmune reducida tras la administración a un mamífero, en comparación a la respuesta inmune provocada tras la administración al mamífero del polipéptido que presenta una actividad biológica *per se*.
75. Composición que comprende un compuesto que *per se* tiene una solubilidad en el agua no superior a 100  $\mu\text{g/ml}$ ; acoplado a un polipéptido de unión a la albúmina, que tiene una afinidad para la albúmina de tal manera que el  $K_D$  de la interacción no es superior a  $1 \times 10^{-6}$  M.
76. Composición según la reivindicación 75, en la que dicha solubilidad no es superior a 10  $\mu\text{g/ml}$ .
77. Composición según la reivindicación 76, en la que dicha solubilidad no es superior a 1  $\mu\text{g/ml}$ .
78. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-77, en la que dicho  $K_D$  no es superior a  $1 \times 10^{-9}$  M.
79. Composición según la reivindicación 78, en la que dicho  $K_D$  no es superior a  $1 \times 10^{-10}$  M.
80. Composición según la reivindicación 79, en la que dicho  $K_D$  no es superior a  $1 \times 10^{-11}$  M.
81. Composición según la reivindicación 80, en la que dicho  $K_D$  no es superior a  $1 \times 10^{-12}$  M.
82. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-81, en la que dicho compuesto es un compuesto farmacéuticamente activo.
83. Composición según la reivindicación 82, en la que dicho compuesto farmacéuticamente activo es un agente citotóxico.
84. Composición según la reivindicación 83, en la que dicho agente citotóxico es seleccionado de entre caliqueamicina, auristatina, doxorubicina, maitansinoide, taxol, ecteinascidina, geldanamicina y sus derivados, y combinaciones de los mismos.

## ES 2 346 178 T1

85. Composición según la reivindicación 83, en la que dicho agente citotóxico es una toxina química sintética no derivada de un compuesto de origen natural.

5 86. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-85, en la que dicho compuesto y dicho polipéptido de unión a la albúmina están covalentemente acoplados.

87. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-86, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina es un polipéptido de origen natural o un fragmento de unión a la albúmina o un derivado de los mismos.

10 88. Composición según la reivindicación 87, en la que el polipéptido de origen natural es seleccionado de entre las proteínas M1/Emm1, M3/Emm3, M12/Emm12, EmmL55/Emm55, Emm49/EmmL49, H, G, MAG, ZAG, PPL y PAB.

15 89. Composición según la reivindicación 88, en la que el polipéptido de unión a la albúmina es una proteína G estreptocócica o un fragmento de unión a albúmina o un derivado de los mismos.

20 90. Composición según la reivindicación 89, en la que el polipéptido de unión a la albúmina es seleccionado de entre un grupo que consiste en el dominio GA1, el dominio GA2 y el dominio GA3 de las proteína G de la cepa G148 de *Streptococcus*.

91. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-90, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina comprende de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 214 residuos aminoácidos.

25 92. Composición según la reivindicación 91, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina comprende de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 46 residuos aminoácidos.

93. Composición según la reivindicación 92, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina comprende de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 residuos aminoácidos.

30 94. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-93, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre DICLPRWGCLW, DLCLRDWGCLW y DICLARWGCLW.

35 95. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-94, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina es un polipéptido de unión a la albúmina según cualquiera de las reivindicaciones 1-67.

40 96. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-95, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina es capaz de interactuar con por lo menos uno de, y preferentemente todos, los residuos de entre F228, A229, A322, V325, F326 y M329 en albúmina de suero humano con el fin de mejorar la unión de la molécula a la albúmina.

97. Composición según la reivindicación 96, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina incluye un residuo aminoácido que forma una interacción con el M329 en albúmina de suero humano con el fin de mejorar la unión de la molécula a la albúmina.

45 98. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-97, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina incluye un residuo aminoácido que forma una interacción con la hélice 7 en el dominio IIB de la albúmina de suero humano con el fin de mejorar la unión de la molécula a la albúmina.

50 99. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-98, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina incluye un residuo aminoácido que forma una interacción con residuos en el dominio IIA de la albúmina de suero humano con el fin de mejorar la unión de la molécula a la albúmina.

55 100. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-99, en la que dicho polipéptido de unión a la albúmina incluye un residuo aminoácido que forma una interacción con residuos entre las hélices 2 y 3 de la albúmina de suero humano con el fin de mejorar la unión de la molécula a la albúmina.

101. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-100, que comprende adicionalmente un polipéptido de unión que presenta una afinidad de unión por una diana clínicamente relevante.

60 102. Composición según la reivindicación 101, en la que dicho polipéptido de unión es seleccionado de entre el grupo que consiste en anticuerpos y fragmentos y dominios de los mismos que retienen considerablemente la actividad de unión del anticuerpo; microcuerpos, maxicuerpos, avímeros y otras pequeñas proteínas con enlace disulfuro; y proteínas de unión derivadas de un soporte o "scaffold" seleccionados de entre el grupo que consiste en una proteína A estafilocócica y dominios de la misma, lipocalinas, dominios de repetición de anquirina, dominios de unión de celulosa, cristalinas  $\gamma$ , proteína verde fluorescente, antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano, inhibidores de la proteasa, dominios PDZ, aptámeros peptídicos, nucleasa estafilocócica, tendamistades, dominio de fibronectina tipo III, dedos de cinc, conotoxinas, y dominios de Kunitz.

65

## ES 2 346 178 T1

103. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-102, que comprende adicionalmente albúmina.

104. Composición según la reivindicación 103, en la que dicha albúmina es albúmina de suero humano.

5 105. Método de preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 75-102, que comprende proporcionar un compuesto que *per se* tiene una solubilidad en agua no superior a 100 µg/ml; y

10 acoplar covalentemente el compuesto a un polipéptido de unión a la albúmina, que tiene una afinidad para la albúmina tal que el  $K_D$  de la interacción no es superior a  $1 \times 10^{-6}$  M, formando de esa manera una composición que comprende un complejo covalente de compuesto y polipéptido de unión a la albúmina.

15 106. Método según la reivindicación 105, que comprende adicionalmente mezclar dicho complejo de compuesto y polipéptido de unión a la albúmina con albúmina, formando de esa manera una composición que comprende un complejo no covalente de i) el complejo covalente de compuesto y polipéptido de unión a la albúmina y ii) albúmina.

20 107. Método según la reivindicación 106, que comprende adicionalmente la liofilización de dicho compuesto que comprende el complejo no covalente para obtener una composición liofilizada.

108. Método para el aumento de la solubilidad acuosa de un compuesto, que comprende

proporcionar un compuesto que *per se* tiene una solubilidad en agua no superior a 100 µg/ml; y

25 acoplar covalentemente el compuesto a un polipéptido de unión a la albúmina, que tiene una afinidad por la albúmina tal que el  $K_D$  de la interacción no es superior a  $1 \times 10^{-6}$  M, formando de esa manera un complejo covalente de compuesto y el polipéptido de unión a la albúmina; y

30 mezclar dicho complejo de compuesto y el polipéptido de unión a la albúmina con albúmina bajo condiciones que promueven la asociación no covalente del polipéptido de unión a la albúmina con albúmina;

donde la solubilidad en agua del compuesto en dicho complejo es mayor que la solubilidad en agua del compuesto *per se*.

35 109. Método según cualquiera de las reivindicaciones 105-108, en el que dicha albúmina es albúmina de suero humano.

40 110. Método según cualquiera de las reivindicaciones 105-109, en el que dicha solubilidad y/o  $K_D$  es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 76-81.

111. Método según cualquiera de las reivindicaciones 105-110, en el que dicho compuesto es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 82-85.

45 112. Método según cualquiera de las reivindicaciones 105-111, en el que dicho polipéptido de unión a la albúmina es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 87-100.

50 113. Método según cualquiera de las reivindicaciones 105-112, en el que dicho complejo comprende adicionalmente un polipéptido que presenta una afinidad de unión por una diana clínicamente relevante.

114. Método según la reivindicación 113, en el que dicho polipéptido de unión es como se define en la reivindicación 102.

55 115. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 82-104 para su uso como medicamento.

60

65



POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00001	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVH ALIGHI	1
ABM00002	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVH ALIDHI	2
ABM00003	GVSDYKNI NRAKTVEGVR ALKLI	3
ABM00004	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVS ALIHEI	4
ABM00005	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN TLIADI	5
ABM00006	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN TLIADI	6
ABM00007	GVSDYKNI NRAKTVEGVN SLISHI	7
ABM00008	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ SLISEI	8
ABM00009	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVS SLKGI	9
ABM00010	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVD SLIAEI	10
ABM00011	GVSDFYKNLI NRARTVEGVQ TLI SDI	11
ABM00012	GVSDFYKRFI NAKTVEGVE TLI SEI	12
ABM00013	GVSDFYKSLI NRAKTVEGVH SLIDEI	13
ABM00014	GVSDYKNI NAKTVEGVS SLTAEI	14
ABM00015	GVSDFYKSLI NRAKTVEGVD ALTSHI	15
ABM00016	GVSDFYKNLI NAKTVEGVS TLIHDI	16
ABM00017	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVS TLIHDI	17
ABM00018	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ ALISEI	18
ABM00019	GVSDYKSLI NAKTVEGVD SLIVHI	19
ABM00020	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ SLITEI	20
ABM00021	GVSDYKNI NRAKTVEGVD ALITHI	21
ABM00022	GVSDFYKSMI NRAKTVEGVD SLITHI	22
ABM00023	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVT TLTIDI	23
ABM00024	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLIDHI	24
ABM00025	GVSDFYKSYI NRAKTVEGVH TLIHI	25
ABM00026	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ TLI SDI	26
ABM00027	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN SLISHI	27
ABM00028	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN TLIHDI	28
ABM00029	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLIGEI	29
ABM00030	GVSDFYKNLI NAKTVEGVH TLIHDI	30
ABM00031	GVSDYKNI NAKTVEGVS ALKMI	31

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00032	GVSDFYKNLI NKAKTVEGVD ALIVHI	32
ABM00033	GVSDYKRLI NRAKTVEGVH ALIAEI	33
ABM00034	GVSDYKRLI NRARTVEGVD TLIHDI	34
ABM00035	GVSDFYKVI NRARTVEGVQ ALIADI	35
ABM00036	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLIADI	36
ABM00037	GVSDYKRLI NKAKTVEGVD ALIAHI	37
ABM00038	GVSDYKRLI NRAKTVEGVE SLIHI	38
ABM00039	GVSDFYKNLI NRARTVEGVD SLIVEI	39
ABM00040	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVS ALIREI	40
ABM00041	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN ALISDI	41
ABM00042	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVS ALIQEI	42
ABM00043	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ SLIDHI	43
ABM00044	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVD ALICHI	44
ABM00045	GVSDYKRLI NKAKTVEGVN ALIHI	45
ABM00046	GVSDFYKNVI NKAKTVEGVE ALIADI	46
ABM00047	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE TLIRDI	47
ABM00048	GVSDFYKNLI NRARTVEGVQ TLITDI	48
ABM00049	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVN ALTHHI	49
ABM00050	GVSDYKRLI NRAKTVEGVQ ALIAHI	50
ABM00051	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVN SLINHI	51
ABM00052	GVSDFYKSLI NRARTVEGVD SLIRHI	52
ABM00053	GVSDYKRLI NKAKTVEGVE ALLLHI	53
ABM00054	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVD ALIAHI	54
ABM00055	GVSDYKRLI NKAKTVEGVQ ALIAHI	55
ABM00056	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH ALIGHI	56
ABM00057	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH ALIDHI	57
ABM00058	GVSDYKRLI NRAKTVEGVR ALKLHI	58
ABM00059	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS ALIHEI	59
ABM00060	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN TLIADI	60
ABM00061	GVSDYKRLI NRAKTVEGVN SLISHI	61
ABM00062	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS SLKGIHI	62

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00063	GVSDFYKRV I N RAKTVEGV D SLIAEI	63
ABM00064	GVSDFYKRL I N RARTVEGV Q TLI S DI	64
ABM00065	GVSDFYKRF I N KAKTVEGV E TLI SEI	65
ABM00066	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV H SLTDEI	66
ABM00067	GVSDYKRV I N KAKTVEGV S SLTAEI	67
ABM00068	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV D ALTSHI	68
ABM00069	GVSDFYKRL I N KAKTVEGV S TLIHDI	69
ABM00070	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV S TLIHDI	70
ABM00071	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV Q ALISEI	71
ABM00072	GVSDYKRL I N KAKTVEGV D SLIVHI	72
ABM00073	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV Q SLTTEI	73
ABM00074	GVSDYKRL I N RAKTVEGV D ALI THI	74
ABM00075	GVSDFYKRM I N RAKTVEGV D SLI THI	75
ABM00076	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV T TLTDI	76
ABM00077	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV E SLIDHI	77
ABM00078	GVSDFYKRY I N RAKTVEGV H TLI GHI	78
ABM00079	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV Q TLI S DI	79
ABM00080	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV N SLTSHI	80
ABM00081	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV N TLIHDI	81
ABM00082	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV E SLI GEI	82
ABM00083	GVSDFYKRL I N KAKTVEGV H TLIHDI	83
ABM00084	GVSDYKRL I N KAKTVEGV S ALKMH I	84
ABM00085	GVSDFYKRL I N KAKTVEGV D ALIVHI	85
ABM00086	GVSDYKRL I N RARTVEGV D TLIHDI	86
ABM00087	GVSDFYKRV I N RARTVEGV Q ALIADI	87
ABM00088	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV E SLIADI	88
ABM00089	GVSDYKRL I N KAKTVEGV D ALIAHI	89
ABM00090	GVSDYKRL I N RAKTVEGV E SLI THI	90
ABM00091	GVSDFYKRL I N RARTVEGV D SLI VEI	91
ABM00092	GVSDFYKRV I N RAKTVEGV S ALIREI	92
ABM00093	GVSDFYKRL I N RAKTVEGV N ALI S DI	93

FIGURA 1

POLIPÉPTIDO	Secuencia de aminoácido	N° de ID SEQ:
ABM00094	GVSDFYKRLI NRAKTEGVV ALIQEI	94
ABM00095	GVSDFYKRLI NRAKTEGVQ SLIDHI	95
ABM00096	GVSDFYKRLI NRAKTEGVQ ALICHI	96
ABM00097	GVSDFYKRLI NKAKEGVE ALIADI	97
ABM00098	GVSDFYKRLI NRAKTEGVE TLIRDI	98
ABM00099	GVSDFYKRLI NRARTEGVQ TLITDI	99
ABM00100	GVSDYKRLI NRAKTEGVQ ALIAHI	100
ABM00101	GVSDFYKRLI NRAKTEGVN SLINHI	101
ABM00102	GVSDFYKRLI NRARTEGVQ SLIRHI	102
ABM00103	GVSDYKRLI NKAKEGVE ALTLHI	103
ABM00104	GVSDFYKRLI NRAKTEGVQ ALIAHI	104
ABM00105	GVSDYKRLI NKAKEGQ ALIAHI	105
ABM00106	GVSDFYKRLI NKAKEGVH ALKGIH	106
ABM00107	GVSDFYKRLI NKAKEGVH ALKDIH	107
ABM00108	GVSDFYKRLI NKAKEGVV ALKHEI	108
ABM00109	GVSDFYKRLI NKAKEGVN TLKADI	109
ABM00110	GVSDFYKRLI NKAKEGVN TLKADI	110
ABM00111	GVSDYKRLI NKAKEGVN SLKSHI	111
ABM00112	GVSDFYKRLI NKAKEGVQ SLKSEI	112
ABM00113	GVSDFYKRLI NKAKEGVQ SLKAEI	113
ABM00114	GVSDFYKRLI NRARTEGVQ TLKSDI	114
ABM00115	GVSDFYKRLI NKAKEGVE TLKSEI	115
ABM00116	GVSDFYKRLI NKAKEGVH SLKDEI	116
ABM00117	GVSDYKRLI NKAKEGVV SLKAEI	117
ABM00118	GVSDFYKRLI NKAKEGVV ALKSHI	118
ABM00119	GVSDFYKRLI NKAKEGVV TLKEDI	119
ABM00120	GVSDFYKRLI NKAKEGVV TLKEDI	120
ABM00121	GVSDFYKRLI NKAKEGVQ ALKSEI	121
ABM00122	GVSDYKRLI NKAKEGVQ SLKVHI	122
ABM00123	GVSDFYKRLI NKAKEGVQ SLKTEI	123
ABM00124	GVSDYKRLI NKAKEGVQ ALKTHI	124

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00125	GVSDFYKSMI NRAKTVEGVD SLKTHI	125
ABM00126	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVT TLKTDI	126
ABM00127	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLKDHI	127
ABM00128	GVSDFYKSYI NRAKTVEGVH TLKGHI	128
ABM00129	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ TLKSDI	129
ABM00130	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN SLKSHI	130
ABM00131	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN TLKHDI	131
ABM00132	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLKGEI	132
ABM00133	GVSDFYKNLI NKAKTVEGVH TLKHDI	133
ABM00134	GVSDFYKNLI NKAKTVEGVD ALKVHI	134
ABM00135	GVSDYYKRLI NRAKTVEGVH AIKAEI	135
ABM00136	GVSDYYKNLI NRARTVEGVD TLKHDI	136
ABM00137	GVSDFYKKVI NRARTVEGVQ ALKADI	137
ABM00138	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE SLKADI	138
ABM00139	GVSDYYKNLI NKAKTVEGVD ALKAHI	139
ABM00140	GVSDYYKNLI NRARTVEGVE SLKTHI	140
ABM00141	GVSDFYKNLI NRARTVEGVD SLKVEI	141
ABM00142	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVS ALKREI	142
ABM00143	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVN ALKSDI	143
ABM00144	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVS AIKQEI	144
ABM00145	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVQ SLKDHI	145
ABM00146	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVD ALKCHI	146
ABM00147	GVSDYYKRLI NKAKTVEGVN ALKTHI	147
ABM00148	GVSDFYKNVI NKAKTVEGVE ALKADI	148
ABM00149	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVE TLKRDI	149
ABM00150	GVSDFYKNLI NRARTVEGVQ TLKTDI	150
ABM00151	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVN AIKHHI	151
ABM00152	GVSDYYKNLI NRAKTVEGVQ ALKAHI	152
ABM00153	GVSDFYKNVI NRAKTVEGVN SLKNHI	153
ABM00154	GVSDFYKSLI NRARTVEGVD SLKRHI	154
ABM00155	GVSDYYKNLI NKAKTVEGVE AIKLHI	155

FIGURA 1

POLYPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00156	GVSDFYKNLI NRAKTVEGVD ALKAHI	156
ABM00157	GVSDYKNLI NKAKTVEGVQ ALKAHI	157
ABM00158	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH ALKGHI	158
ABM00159	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH ALKDHI	159
ABM00160	GVSDYKRLI NRAKTVEGVR ALKLIH	160
ABM00161	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS ALKHEI	161
ABM00162	GVSDYKRLI NRAKTVEGVN SLKSHI	162
ABM00163	GVSDFYKRLI NRAKTGGVQ SLKSEI	163
ABM00164	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS SLKGHI	164
ABM00165	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVD SLKAEI	165
ABM00166	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ TLKSDI	166
ABM00167	GVSDFYKRFI NKAKTVEGVE TLKSEI	167
ABM00168	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH SLKDEI	168
ABM00169	GVSDYKRLI NKAKTVEGVS SLKAEI	169
ABM00170	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVD ALKSHI	170
ABM00171	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVS TLKHDI	171
ABM00172	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS TLKHDI	172
ABM00173	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ ALKSEI	173
ABM00174	GVSDYKRLI NKAKTVEGVD SLKVHI	174
ABM00175	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ SLKTEI	175
ABM00176	GVSDYKRLI NRAKTVEGVD ALKTHI	176
ABM00177	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVD SLKTHI	177
ABM00178	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVT TLKTDI	178
ABM00179	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVE SLKDHI	179
ABM00180	GVSDFYKRYI NRAKTVEGVH TLKGHI	180
ABM00181	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ TLKSDI	181
ABM00182	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN SLKSHI	182
ABM00183	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN TLKHDI	183
ABM00184	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVE SLKGEI	184
ABM00185	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVH TLKHDI	185
ABM00186	GVSDYKRLI NKAKTVEGVS ALKMH	186

FIGURA 1

POLIPÉPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABM00187	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVD ALKVHI	187
ABM00188	GVSDYYKRLI NRAKTVEGVH ALKAEI	188
ABM00189	GVSDYYKRLI NRARTVEGVD TLKHDI	189
ABM00190	GVSDFYKRLI NRARTVEGVQ ALKADI	190
ABM00191	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVE SLKADI	191
ABM00192	GVSDYYKRLI NKAKTVEGVD ALKAHI	192
ABM00193	GVSDYYKRLI NRAKTVEGVE SLKTHI	193
ABM00194	GVSDFYKRLI NRARTVEGVD SLKVEI	194
ABM00195	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS ALKREI	195
ABM00196	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN ALKSDI	196
ABM00197	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS ALKQEI	197
ABM00198	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ SLKDHI	198
ABM00199	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVD ALKCHI	199
ABM00200	GVSDYYKRLI NKAKTVEGVN ALKTHI	200
ABM00201	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVE ALKADI	201
ABM00202	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVE TLKRD I	202
ABM00203	GVSDFYKRLI NRARTVEGVQ TLKIDI	203
ABM00204	GVSDFYKRLI NKAKTVEGVN ALKHHI	204
ABM00205	GVSDYYKRLI NRAKTVEGVQ ALKAHI	205
ABM00206	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN SLKNHI	206
ABM00207	GVSDFYKRLI NRARTVEGVD SLKRHI	207
ABM00208	GVSDYYKRLI NKAKTVEGVE ALKLIH I	208
ABM00209	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVD ALKAHI	209
ABM00210	GVSDYYKRLI NKAKTVEGVQ ALKAHI	210
ABM00211	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVS ALKHHI	211
ABM00212	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVN TLKAHI	212
ABM00213	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVQ SLKSHI	213
ABM00214	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVD SLKAHI	214
ABM00215	GVSDFYKRLI NRARTVEGVQ TLKSHI	215
ABM00216	GVSDFYKRFI NKAKTVEGVE TLKSHI	216
ABM00217	GVSDFYKRLI NRAKTVEGVH SLKDHI	217

FIGURA 1

POLIPÉPTIDO	Secuencia de aminoácido	N° de ID SEQ:
ABM00218	GVSDYKRV I NKAKTVEGVS SLKAHI	218
ABM00219	GVSDFYKRL I NKAKTVEGVS TLKHHI	219
ABM00220	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVS TLKHHI	220
ABM00221	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVQ ALKSHI	221
ABM00222	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVQ SLKTHI	222
ABM00223	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVT TLKTHI	223
ABM00224	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVQ TLKSHI	224
ABM00225	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVN TLKHHI	225
ABM00226	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVE SLKGGI	226
ABM00227	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVH TLKHHI	227
ABM00228	GVSDYKRV I NRAKTVEGVH ALKAHI	228
ABM00229	GVSDYKRV I NRARTVEGVD TLKHHI	229
ABM00230	GVSDFYKRV I NRARTVEGVQ ALKAHI	230
ABM00231	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVE SLKAHI	231
ABM00232	GVSDFYKRL I NRARTVEGVD SLKVHI	232
ABM00233	GVSDFYKRV I NRAKTVEGVS ALKRHI	233
ABM00234	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVN ALKSHI	234
ABM00235	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVS ALKQHI	235
ABM00236	GVSDFYKRV I NAKTVEGVE ALKAHI	236
ABM00237	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVE TLKRHI	237
ABM00238	GVSDFYKRL I NRARTVEGVQ TLKTHI	238
ABM00239	GVSDFYKRL I NAKTVEGVE ALKLHI	239
ABM00240	GVSDYKRL I NRARTVEGVE ALKLHI	240
ABM00241	GVSDYKRL I NRAKTVEGVE ALKLHI	241
ABM00242	GVSDFYKRL I NRAKTVEGVE ALKLHI	242
ABM00243	GVSDFYKRV I NAKTVEGVE ALKLHI	243
ABM00244	GVSDYKRL I NRAKTVEGVE ALKLHI	244
ABM00245	GVSDYKRL I NRARTVEGVH ALIDHI	245
ABM00246	GVSDFYKRL I NAKTVEGVE ALKLHI	246
ABM00247	GVSDYKRL I SKAKTVEGVK ALI SEI	247
ABM00248	GVSDFYKRL I NAKTVEGVE ALKLHI	248

FIGURA 1



POLIPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	N° de ID SEQ:
ABM00249	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	249
ABM00250	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	250
ABM00251	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	251
ABM00252	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	252
ABM00253	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	253
ABM00254	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	254
ABM00255	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	255
ABM00256	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	256
ABM00257	GVSDYYKRLI SKAKIVEGVK ALISEI	257
ABD00001	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVHALIGH ILAALP	258
ABD00002	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNVINRAKT VEGVHALIDH ILAALP	259
ABD00003	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNIINRAKT VEGVRALKLH ILAALP	260
ABD00004	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNVINRAKT VEGVSALIH E ILAALP	261
ABD00005	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNTLIAD ILAALP	262
ABD00006	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVNTLIAD ILAALP	263
ABD00007	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVNSLISH ILAALP	264
ABD00008	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VGGVQSLISE ILAALP	265
ABD00009	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVSSLKGH ILAALP	266
ABD00010	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNVINRAKT VEGVDSLIAE ILAALP	267
ABD00011	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRART VEGVQTLISD ILAALP	268
ABD00012	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKFFINKAKT VEGVETLISE ILAALP	269
ABD00013	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINRAKT VEGVHSLTDE ILAALP	270
ABD00014	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNVINKAKT VEGVSSLTAE ILAALP	271
ABD00015	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINRAKT VEGVDALTSH ILAALP	272
ABD00016	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVSTLIHD ILAALP	273
ABD00017	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVSTLIHD ILAALP	274
ABD00018	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQALISE ILAALP	275
ABD00019	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKSLINKAKT VEGVDSLIVH ILAALP	276
ABD00020	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQSLITE ILAALP	277
ABD00021	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVDALITH ILAALP	278
ABD00022	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSMINRAKT VEGVDSLITH ILAALP	279

FIGURA 1

POLYPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	N° de ID SBQ:
ABD00023	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVTLLITD ILAALP	280
ABD00024	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVESLIDH ILAALP	281
ABD00025	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSYNRAKT VEGVHTLIGH ILAALP	282
ABD00026	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQTLISD ILAALP	283
ABD00027	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVNSLTSH ILAALP	284
ABD00028	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVNTLIHD ILAALP	285
ABD00029	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVESLIGE ILAALP	286
ABD00030	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVHTLIHD ILAALP	287
ABD00031	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVSALKMH ILAALP	288
ABD00032	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVDALIVH ILAALP	289
ABD00033	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHALIAE ILAALP	290
ABD00034	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVDTLIHD ILAALP	291
ABD00035	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKVINRAKT VEGVQALIAD ILAALP	292
ABD00036	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVESLIAD ILAALP	293
ABD00037	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVDALIAH ILAALP	294
ABD00038	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVESLITH ILAALP	295
ABD00039	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVDSLIVE ILAALP	296
ABD00040	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKVINRAKT VEGVSALIRE ILAALP	297
ABD00041	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVNALISD ILAALP	298
ABD00042	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVSALIQE ILAALP	299
ABD00043	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQSLIDH ILAALP	300
ABD00044	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVDALICH ILAALP	301
ABD00045	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVNALITH ILAALP	302
ABD00046	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKVINRAKT VEGVEALIAH ILAALP	303
ABD00047	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVETLIRD ILAALP	304
ABD00048	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQTLITD ILAALP	305
ABD00049	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVNALTHH ILAALP	306
ABD00050	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKT VEGVQALIAH ILAALP	307
ABD00051	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKVINRAKT VEGVNSLINH ILAALP	308
ABD00052	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINRAKT VEGVDSLIRH ILAALP	309
ABD00053	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKT VEGVEALTLH ILAALP	310

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00054	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDALIAH ILAALP	311
ABD00055	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVQALIAH ILAALP	312
ABD00056	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHALIGH ILAALP	313
ABD00057	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVHALIDH ILAALP	314
ABD00058	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVRALKLH ILAALP	315
ABD00059	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVSALIKH ILAALP	316
ABD00060	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNTLIAD ILAALP	317
ABD00061	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVNSLISH ILAALP	318
ABD00062	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVSSLKGH ILAALP	319
ABD00063	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVDSLTAE ILAALP	320
ABD00064	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQTLISD ILAALP	321
ABD00065	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVETLISE ILAALP	322
ABD00066	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHSLTDE ILAALP	323
ABD00067	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRVINKAKT VEGVSSLTAE ILAALP	324
ABD00068	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDALISH ILAALP	325
ABD00069	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVSTLIHD ILAALP	326
ABD00070	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVSTLIHD ILAALP	327
ABD00071	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQALISE ILAALP	328
ABD00072	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVDSLIVH ILAALP	329
ABD00073	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQSLITE ILAALP	330
ABD00074	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVDALITH ILAALP	331
ABD00075	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVDSLITH ILAALP	332
ABD00076	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVTLLTID ILAALP	333
ABD00077	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLIDH ILAALP	334
ABD00078	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVHTLIHG ILAALP	335
ABD00079	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQTLISD ILAALP	336
ABD00080	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNSLISH ILAALP	337
ABD00081	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNTLIHD ILAALP	338
ABD00082	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLIGE ILAALP	339
ABD00083	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVHTLIHD ILAALP	340
ABD00084	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVSALKMH ILAALP	341

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00085	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVDALIVH ILAALP	342
ABD00086	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRART VEGVDTLIHD ILAALP	343
ABD00087	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQALIAD ILAALP	344
ABD00088	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRART VEGVESLIAD ILAALP	345
ABD00089	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVDALIAH ILAALP	346
ABD00090	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRART VEGVESLIH ILAALP	347
ABD00091	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDSLIVE ILAALP	348
ABD00092	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVSALIRE ILAALP	349
ABD00093	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVNALISD ILAALP	350
ABD00094	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVSALIQE ILAALP	351
ABD00095	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQSLIDH ILAALP	352
ABD00096	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDALICH ILAALP	353
ABD00097	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINKAKT VEGVEALIAD ILAALP	354
ABD00098	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVETLIRD ILAALP	355
ABD00099	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQTLITD ILAALP	356
ABD00100	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRART VEGVQALIAH ILAALP	357
ABD00101	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVNSLINH ILAALP	358
ABD00102	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDSLIRH ILAALP	359
ABD00103	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVEALTIH ILAALP	360
ABD00104	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDALIAH ILAALP	361
ABD00105	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVQALIAH ILAALP	362
ABD00106	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVHALKGH ILAALP	363
ABD00107	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVHALKDH ILAALP	364
ABD00108	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVSALKHE ILAALP	365
ABD00109	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVNTLKAD ILAALP	366
ABD00110	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVNTLKAD ILAALP	367
ABD00111	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRART VEGVNSLKSH ILAALP	368
ABD00112	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQSLKSE ILAALP	369
ABD00113	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVDSLKAE ILAALP	370
ABD00114	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQTLKSD ILAALP	371
ABD00115	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINKAKT VEGVETLKSE ILAALP	372

FIGURA 1

POLIPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00116	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINRAKI VEGVHSLKDE ILAALP	373
ABD00117	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNVINKAKI VEGVSSLKAE ILAALP	374
ABD00118	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINRAKI VEGVDALKSH ILAALP	375
ABD00119	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKI VEGVSTLKH ILAALP	376
ABD00120	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVSTLKH ILAALP	377
ABD00121	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVQALKSE ILAALP	378
ABD00122	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSLINKAKI VEGVDSLKVH ILAALP	379
ABD00123	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVQSLKTE ILAALP	380
ABD00124	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVDALKTH ILAALP	381
ABD00125	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSMINRAKI VEGVDSLKTH ILAALP	382
ABD00126	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVTTTKTD ILAALP	383
ABD00127	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVESLKDH ILAALP	384
ABD00128	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKSYINRAKI VEGVHTLKGH ILAALP	385
ABD00129	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVQTLKSD ILAALP	386
ABD00130	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVNSLKSH ILAALP	387
ABD00131	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVNTLKH ILAALP	388
ABD00132	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVESLKGE ILAALP	389
ABD00133	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKI VEGVHTLKH ILAALP	390
ABD00134	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKI VEGVDALKVH ILAALP	391
ABD00135	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKI VEGVHALKAE ILAALP	392
ABD00136	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRART VEGVDTLKHD ILAALP	393
ABD00137	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKKVINRART VEGVQALKAD ILAALP	394
ABD00138	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVESLKAD ILAALP	395
ABD00139	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINKAKI VEGVDALKAH ILAALP	396
ABD00140	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVESLKTH ILAALP	397
ABD00141	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRART VEGVDSLKVE ILAALP	398
ABD00142	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNVINRAKI VEGVSALKRE ILAALP	399
ABD00143	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVNALKSD ILAALP	400
ABD00144	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVSALKQE ILAALP	401
ABD00145	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVQSLKDH ILAALP	402
ABD00146	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKNLINRAKI VEGVDALKCH ILAALP	403

FIGURA 1

POLÍPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00147	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGNALKTH ILAALP	404
ABD00148	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNVINKAKT VEGVEALKAD ILAALP	405
ABD00149	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVETLKRK ILAALP	406
ABD00150	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVQTLKTD ILAALP	407
ABD00151	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGNALKHH ILAALP	408
ABD00152	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVQALKAH ILAALP	409
ABD00153	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNVINKAKT VEGVNSLKNH ILAALP	410
ABD00154	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKSLINRAKT VEGVDSIKRH ILAALP	411
ABD00155	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVEAIKIH ILAALP	412
ABD00156	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVDALKAH ILAALP	413
ABD00157	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKNLINRAKT VEGVQALKAH ILAALP	414
ABD00158	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVHALKGH ILAALP	415
ABD00159	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRIINRAKT VEGVHALKDH ILAALP	416
ABD00160	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRIINRAKT VEGVRALKLH ILAALP	417
ABD00161	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRVINRAKT VEGVSALKHE ILAALP	418
ABD00162	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVNSLKSH ILAALP	419
ABD00163	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVQSLKSE ILAALP	420
ABD00164	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVSSLKGH ILAALP	421
ABD00165	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRVINRAKT VEGVDSLKAE ILAALP	422
ABD00166	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVQTLKSD ILAALP	423
ABD00167	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRFINKAKT VEGVETLKSE ILAALP	424
ABD00168	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVHSLKDE ILAALP	425
ABD00169	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRVINKAKT VEGVSSLKAE ILAALP	426
ABD00170	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVDALKSH ILAALP	427
ABD00171	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVSTLKHG ILAALP	428
ABD00172	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVSTLKHG ILAALP	429
ABD00173	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVQALKSE ILAALP	430
ABD00174	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINKAKT VEGVDSLKVH ILAALP	431
ABD00175	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVQSLKTE ILAALP	432
ABD00176	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRLINRAKT VEGVDALKTH ILAALP	433
ABD00177	LAEAKVLANR ELDKYGVSDY YKRMINKAKT VEGVDSLKTH ILAALP	434

FIGURA 1

	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
POLIPÉPTIDO		
ABD00178	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVTLTKTD ILAALP	435
ABD00179	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKDH ILAALP	436
ABD00180	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRYINRAKT VEGVHTLKGH ILAALP	437
ABD00181	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQTLKSD ILAALP	438
ABD00182	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNSLKSH ILAALP	439
ABD00183	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNTLKHD ILAALP	440
ABD00184	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKEE ILAALP	441
ABD00185	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVHTLKHD ILAALP	442
ABD00186	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVSALKMH ILAALP	443
ABD00187	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVDALKVH ILAALP	444
ABD00188	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHALKAE ILAALP	445
ABD00189	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDTLKHD ILAALP	446
ABD00190	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVQALKAD ILAALP	447
ABD00191	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKAD ILAALP	448
ABD00192	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVDALKAH ILAALP	449
ABD00193	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKTH ILAALP	450
ABD00194	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDSLKVE ILAALP	451
ABD00195	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVSALKRE ILAALP	452
ABD00196	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGNALKSD ILAALP	453
ABD00197	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGSALKQE ILAALP	454
ABD00198	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQSLKDH ILAALP	455
ABD00199	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDALKCH ILAALP	456
ABD00200	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVNTLKTH ILAALP	457
ABD00201	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINKAKT VEGVEALKAD ILAALP	458
ABD00202	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVEILKRD ILAALP	459
ABD00203	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQTLKTD ILAALP	460
ABD00204	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVNTLKHH ILAALP	461
ABD00205	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQALKAH ILAALP	462
ABD00206	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVNSLKNH ILAALP	463
ABD00207	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDSLKRH ILAALP	464
ABD00208	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVEALKLH ILAALP	465

FIGURA 1

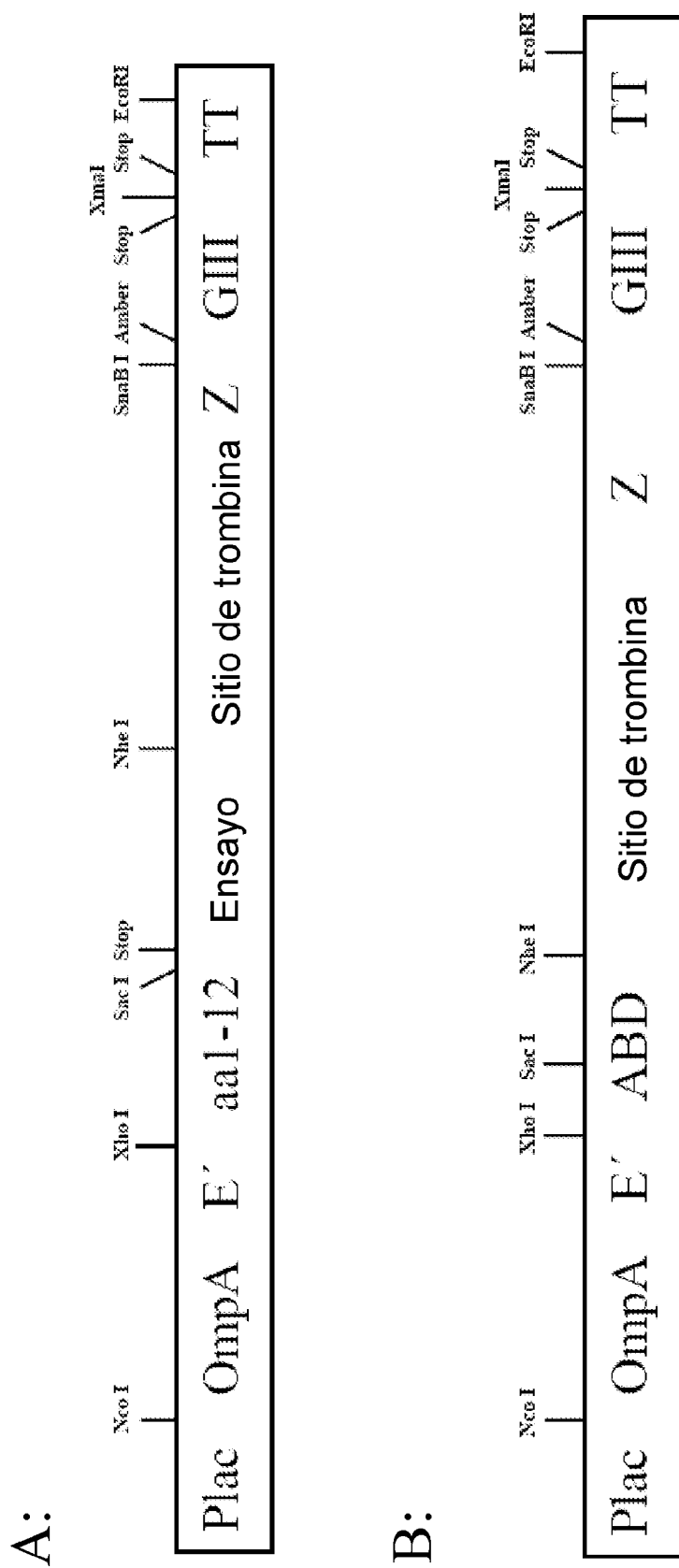
POLIPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00209	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVDALKAH ILAALP	466
ABD00210	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVOALKAH ILAALP	467
ABD00211	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGSALKHH ILAALP	468
ABD00212	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNTLKAH ILAALP	469
ABD00213	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VGGVQLKSH ILAALP	470
ABD00214	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVDSLKAH ILAALP	471
ABD00215	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQLKSH ILAALP	472
ABD00216	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRFINKAKT VEGVETLKH ILAALP	473
ABD00217	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHSLKDH ILAALP	474
ABD00218	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVSSLKAH ILAALP	475
ABD00219	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVSTLKH ILAALP	476
ABD00220	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVSTLKH ILAALP	477
ABD00221	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVOALKSH ILAALP	478
ABD00222	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQLKTH ILAALP	479
ABD00223	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVTLKTH ILAALP	480
ABD00224	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVQLKSH ILAALP	481
ABD00225	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVTLKSH ILAALP	482
ABD00226	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKGH ILAALP	483
ABD00227	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVHTLKH ILAALP	484
ABD00228	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVHALKAH ILAALP	485
ABD00229	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDTLKH ILAALP	486
ABD00230	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRART VEGVQALKAH ILAALP	487
ABD00231	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVESLKAH ILAALP	488
ABD00232	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVDSLKVH ILAALP	489
ABD00233	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGSALKRH ILAALP	490
ABD00234	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVNLKSH ILAALP	491
ABD00235	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGSALKQH ILAALP	492
ABD00236	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRVINRAKT VEGVEALKAH ILAALP	493
ABD00237	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRAKT VEGVETLKRH ILAALP	494
ABD00238	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINRART VEGVQLKTH ILAALP	495
ABD00239	LAEAKVLANR ELDKYGVSDF YKRLINKAKT VEGVEALKLH ILAALP	496

FIGURA 1



POLIPEPTIDO	Secuencia de aminoácido	Nº de ID SEQ:
ABD00240	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKNNLNRAKT VEGVEALKLH ILAALP	497
ABD00241	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKNNLNRAKT VEGVEALKLH ILAALP	498
ABD00242	LAEAKVLANR ELDKYGVS DF YKNNLNRAKT VEGVEALKLH ILAALP	499
ABD00243	LAEAKVLANR ELDKYGVS DF YKNNLNRAKT VEGVEALKLH ILAALP	500
ABD00244	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKNNLNRAKT VEGVEALKLH ILAALP	501
ABD00245	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKNNLNRAKT VEGVHALIDH ILAALP	502
ABD00246	LAEAKVLAIR ELDKYGVS DF YKRLNKA KT VEGVEALKLH ILAALP	503
ABD00247	LAEAKVLAIR ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	504
ABD00248	LAEAKVLAIR ELDKYGVS DF YKRLNKA KT VEGVEALKLH ILAALP	505
ABD00249	LAEAKVLAIR ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	506
ABD00250	LAEAKVLAIK ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	507
ABD00251	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	508
ABD00252	LAEAKVDANR ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	509
ABD00253	LAEAKEDANR ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	510
ABD00254	LAEAKEDA IK ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	511
ABD00255	LAEAKVLAIK ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	512
ABD00256	LAEAKELA IK ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	513
ABD00257	LAEAKVDA IK ELDKYGVS DY YKRLNKA KT VEGVKALISE ILAALP	514
ABDwt	LAEAKVLANR ELDKYGVS DY YKNNLNRA KT VEGVKALIDE ILAALP	515

FIGURA 1



**FIGURA 2**

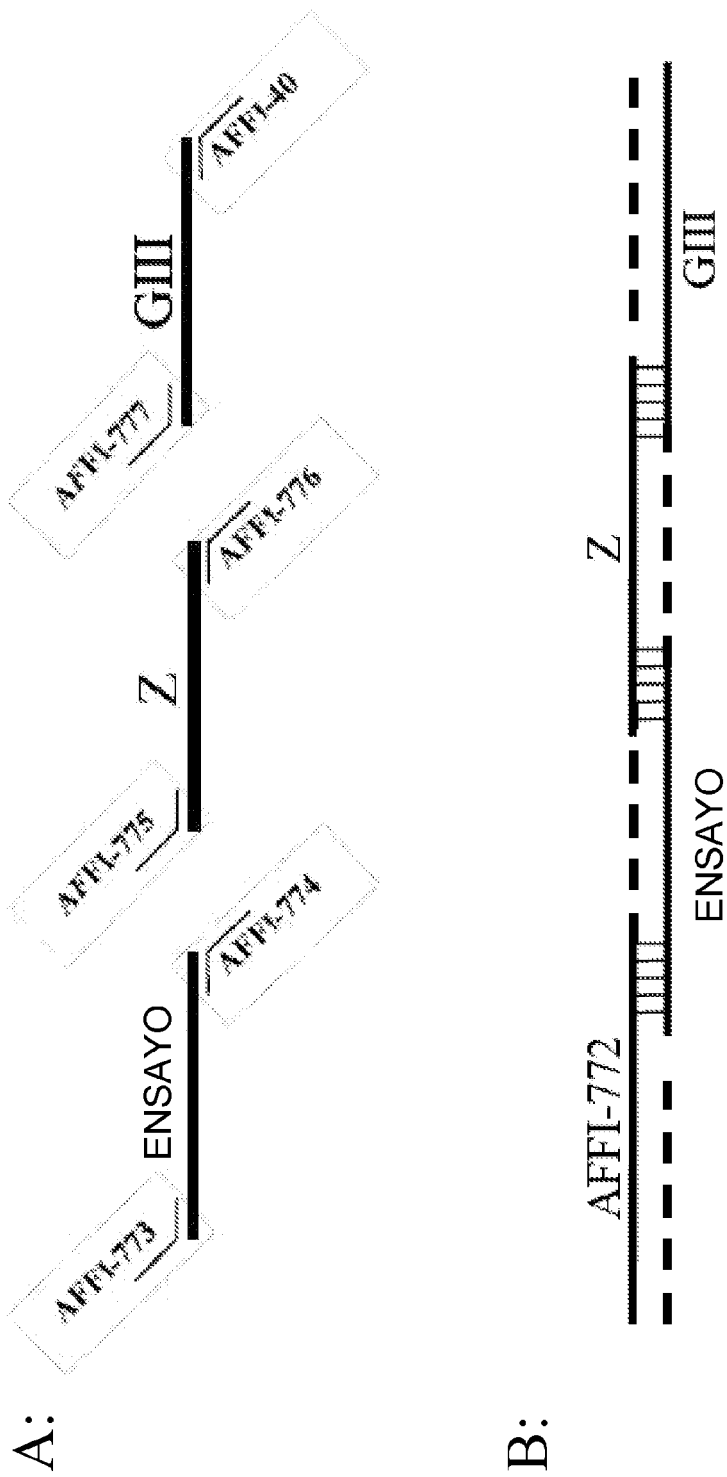


FIGURA 3

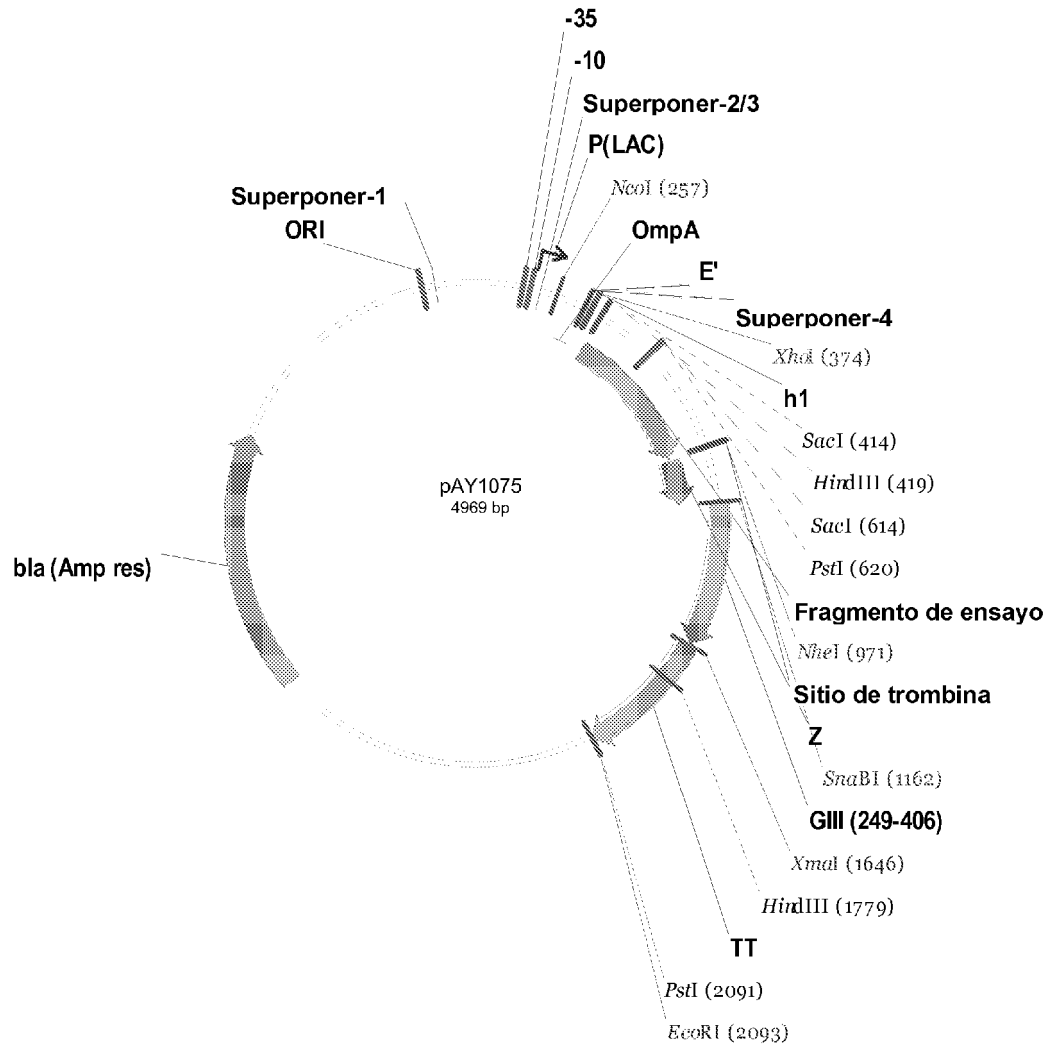


FIGURA 4

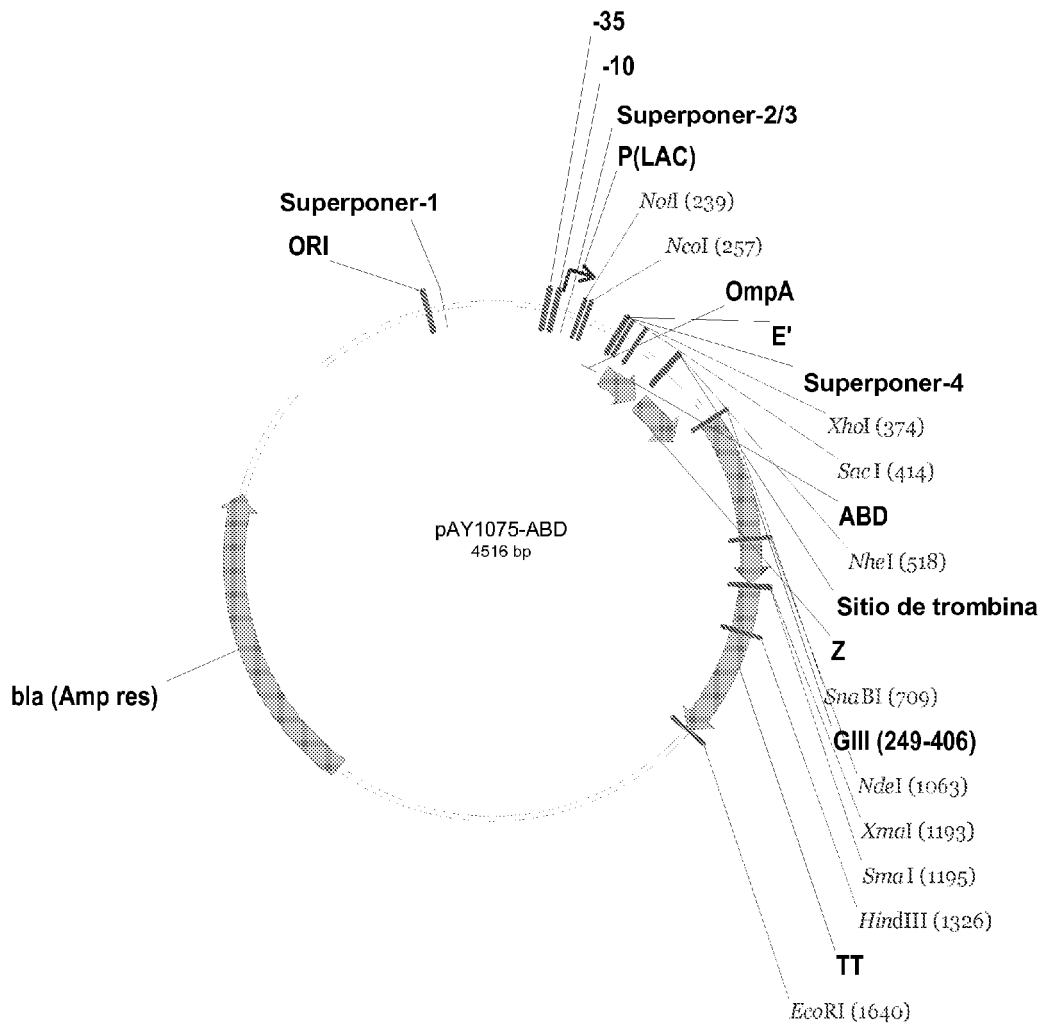


FIGURA 5



	Pos18	Pos18	Pos18	Pos18	Pos20	Pos20	Pos23	Pos23	Pos24	Pos24	Pos27	Pos27	Pos29	Pos29	Pos30	Pos30	Pos32	Pos32	Pos33	Pos33	Pos33	Pos33	Pos35	Pos36	Pos36	Pos37	Pos37	Pos39	Pos39	Pos40	Pos40	Pos41	Pos41	
Ala (A)																	5,53	3,9	8,5	7,8	6,25	11,7	34	32,5				6,25	6,5					
Arg (R)							25	12			25	16	10	14			0,93	0	12,38	10	9,38	11,7						9,38	16					
Asn (N)				10	11,7		25	42			25	39			10	10	0,55	1,3	4,125	1,3	3,13	0						3,13	2,6					
Asp (D)																	6,24	7,79	4,25	1,3	3,13	3,9						3,13	1,3	25	18			
Cys (C)																	0,05	0			3,13	0						3,13	2,6					
Gln (Q)																	5	5,19	4,125	1,3	3,13	3,9						3,13	2,6	25	21			
Glu (E)																	56,17	57,1	4,24	2,6	3,13	1,3						3,13	1,3	25	17			
Gly (G)																	5,53	6,49	8,5	6,5	6,25	1,3						6,25	3,9					
His (H)																	0,55	0	4,125	3,9	3,13	2,6						3,13	1,3	25	44			
Ile (I)										5	9,1						0,05	0	4,125	7,8	3,13	0				5	1,3	3,13	0			79	78	
Leu (L)										75	78						0,93	0	8,25	12	9,38	23,4				75	71	9,38	9,1			4,4	1,3	
Lys (K)							25	16				25	7,8	90	86		5	5,19	4,125	0	3,13	1,3						3,13	0					
Met (M)										5	3,9						0,44	1,3	4,125	3,9	3,13	1,3						3,13	3,9				88	14
Phe (F)						50	58,4			5	5,2						0,05	0			3,13	6,49						6,25	7,8				3,6	2,6
Pro (P)																	0,49	0	8,25	22	6,25	13						6,25	7,8					
Ser (S)	50	45	80	72,7			25	31				25	38		10	7,8	0,54	0	4,125	2,6	9,38	6,49	33	40,3				9,38	13					
Thr (T)	50	55	10	15,6											80	82	0,49	1,3	8,25	6,5	6,25	2,6	33	27,3				6,25	7,8					
Trp (W)																	0,44	0			3,13	1,3						3,13	3,9					
Tyr (Y)						50	41,6										0,55	0			3,13	0						3,13	2,6					
Val (V)										10	3,9						5,53	5,19	8,5	7,8	6,25	6,49				10	17	6,25	7,8			4	3,9	
Stop (.)																	5	5,19			3,13	1,3					3,13	3,9						

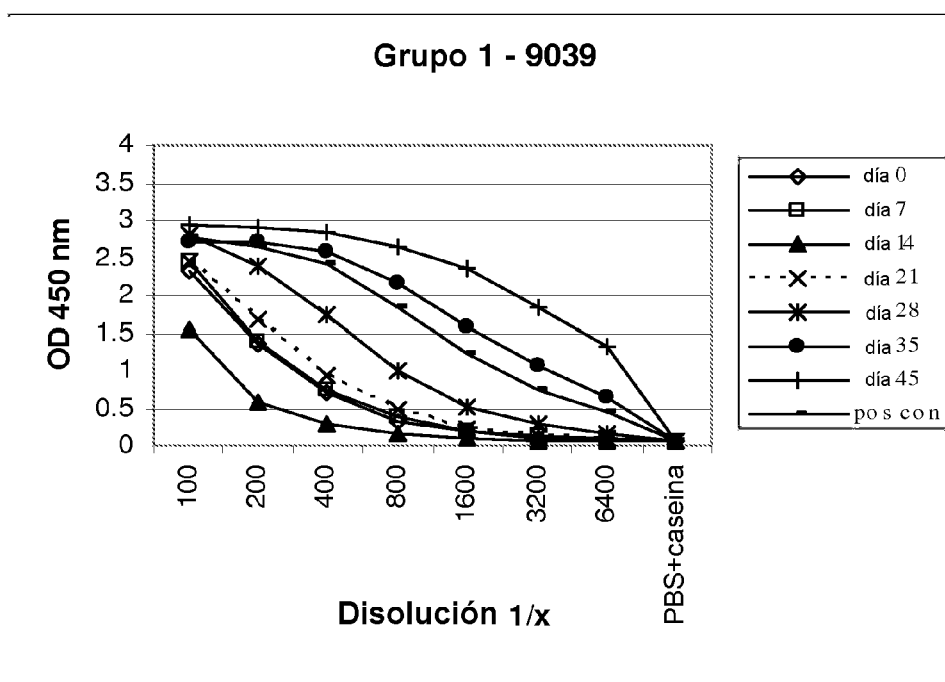
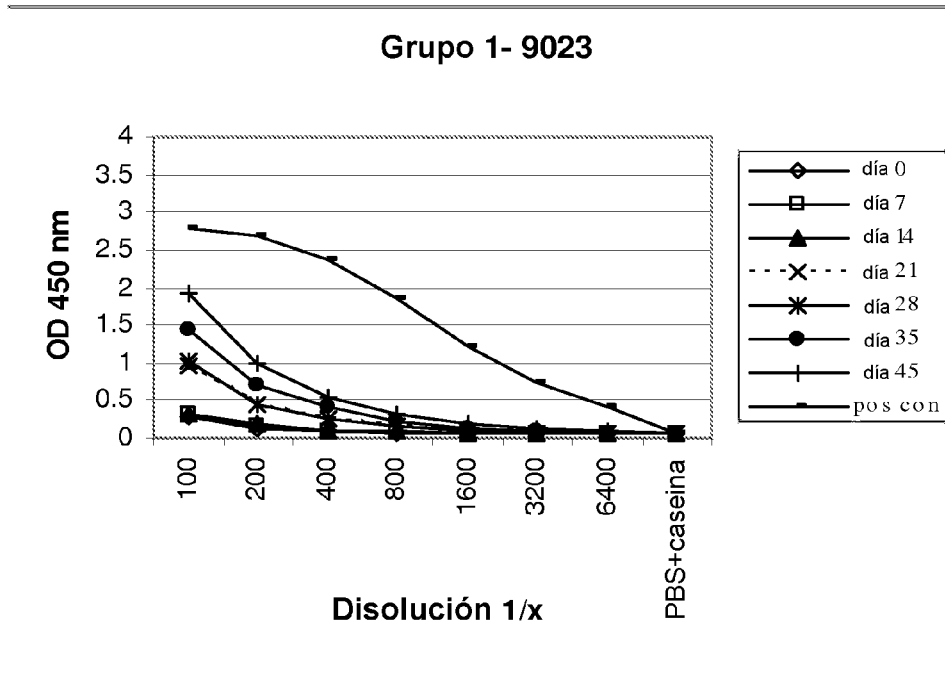
FIGURA 7

MGSSHHHHHLQVD

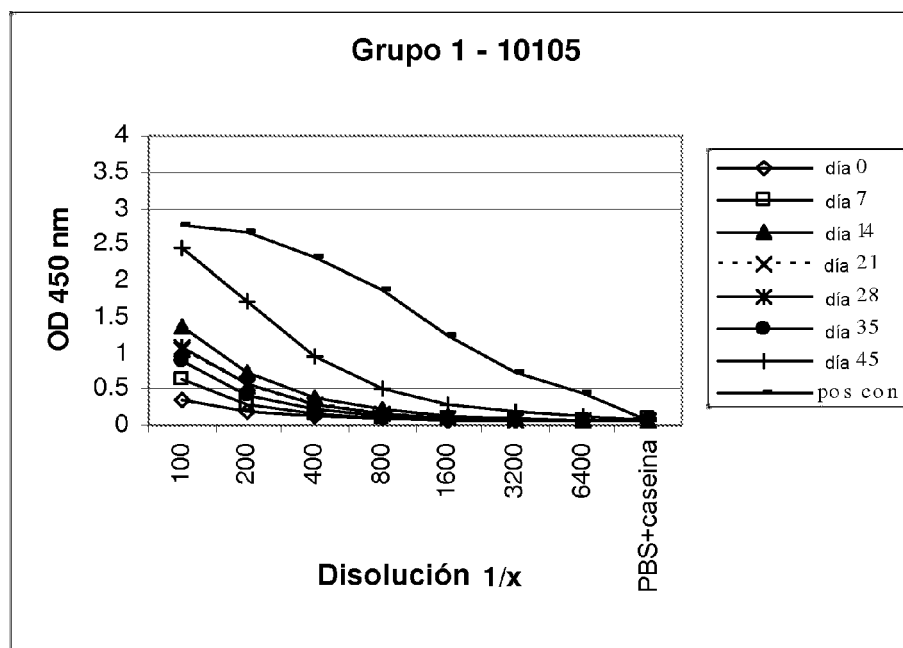
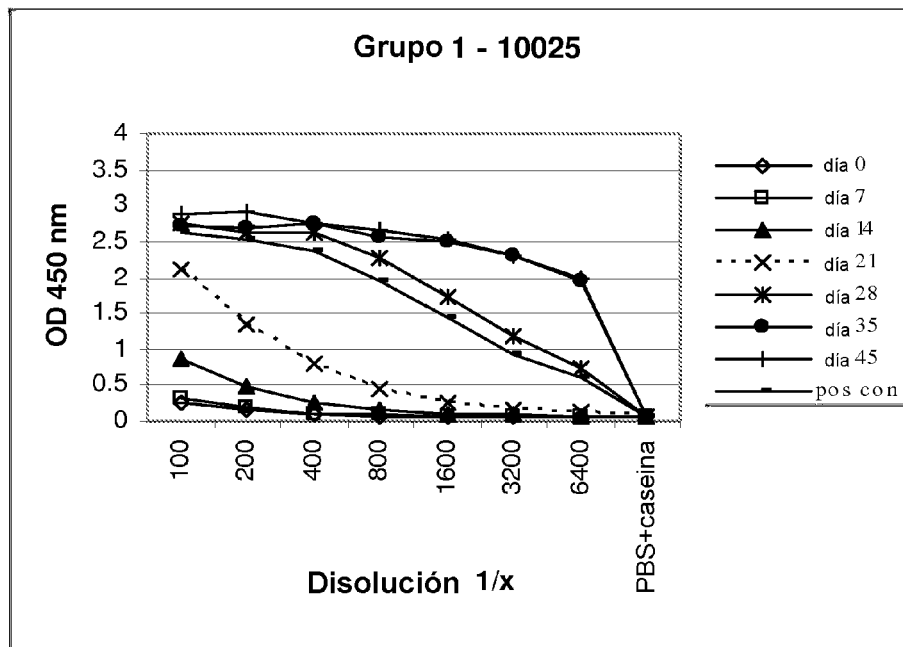
VARIANTE ABD
--------------

**FIGURA 8**

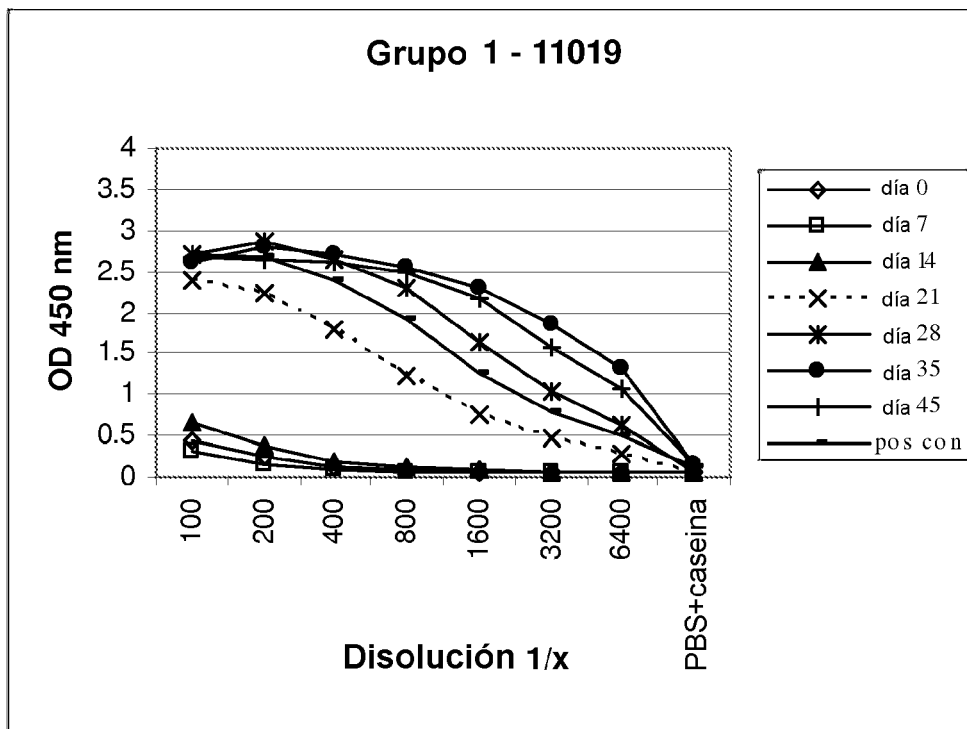




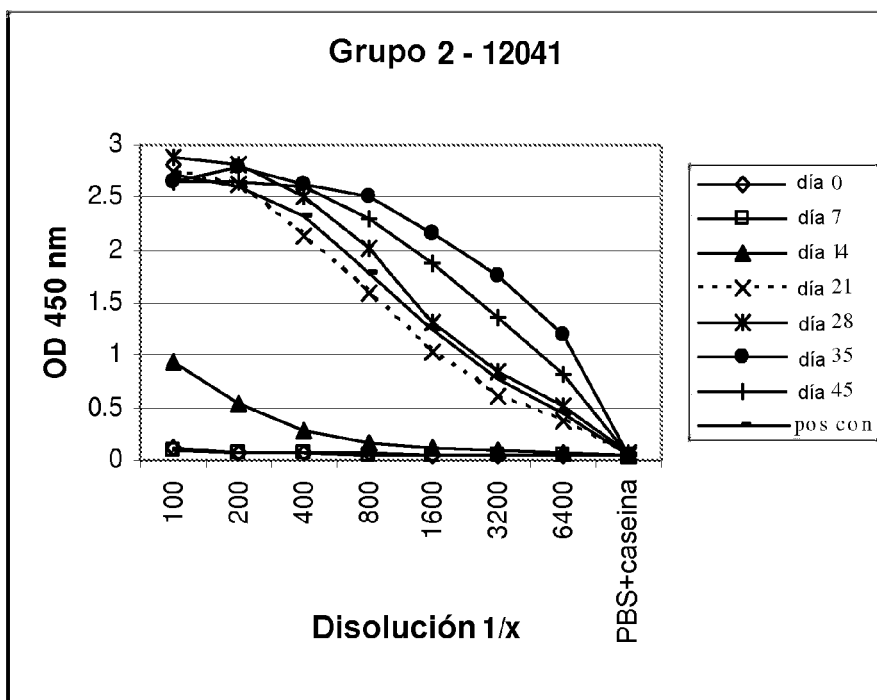
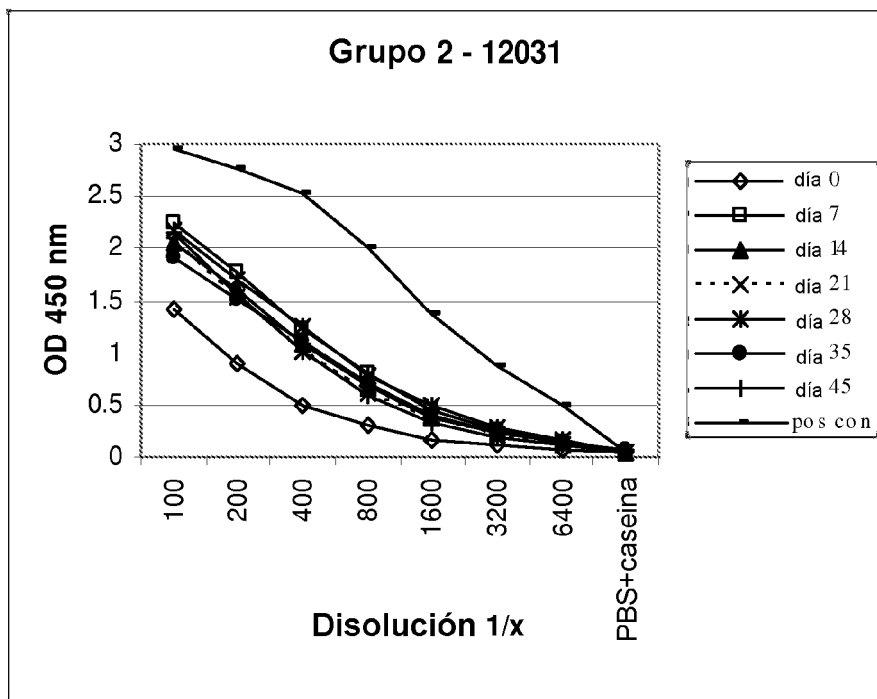
**FIGURA 9A**



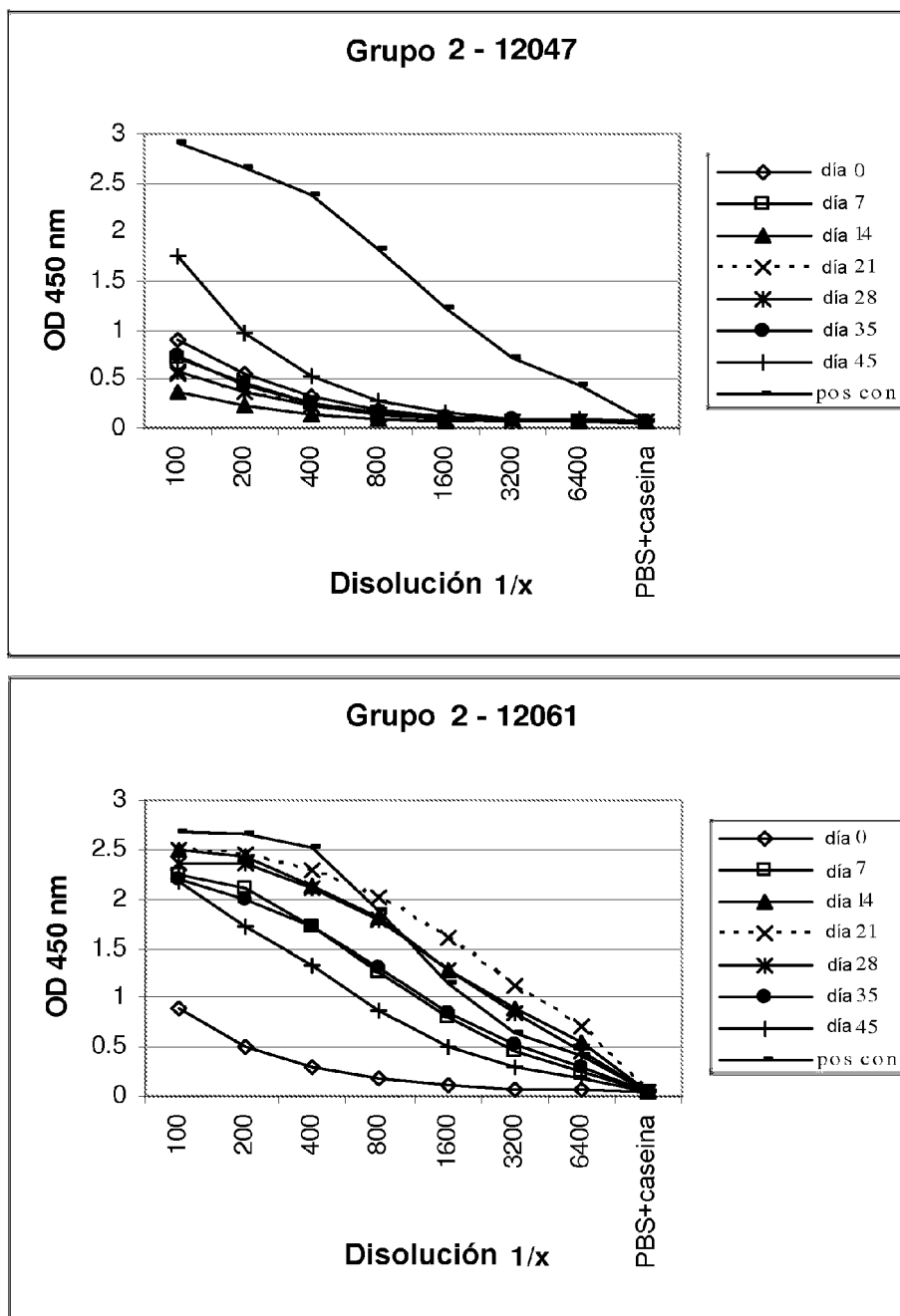
**FIGURA 9B**



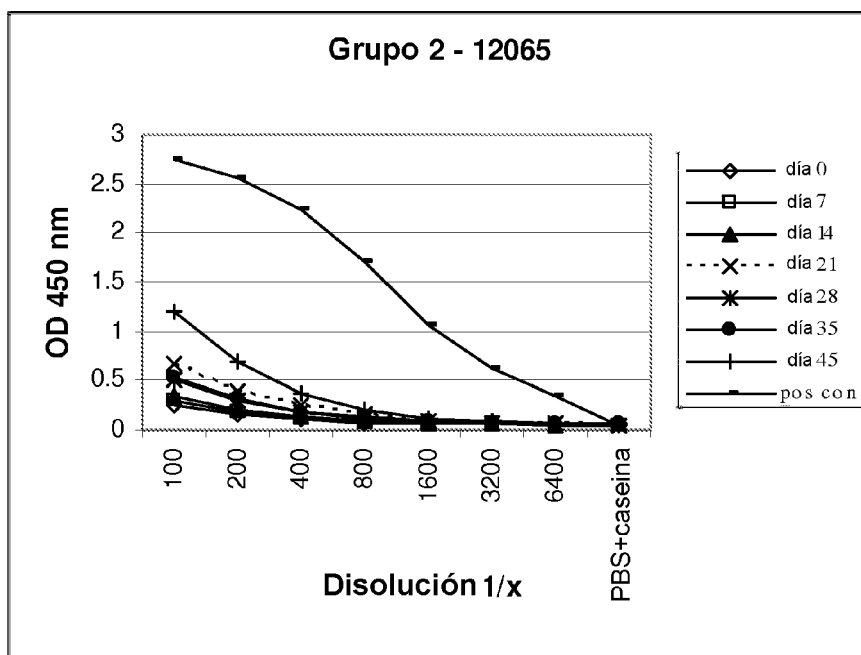
**FIGURA 9C**



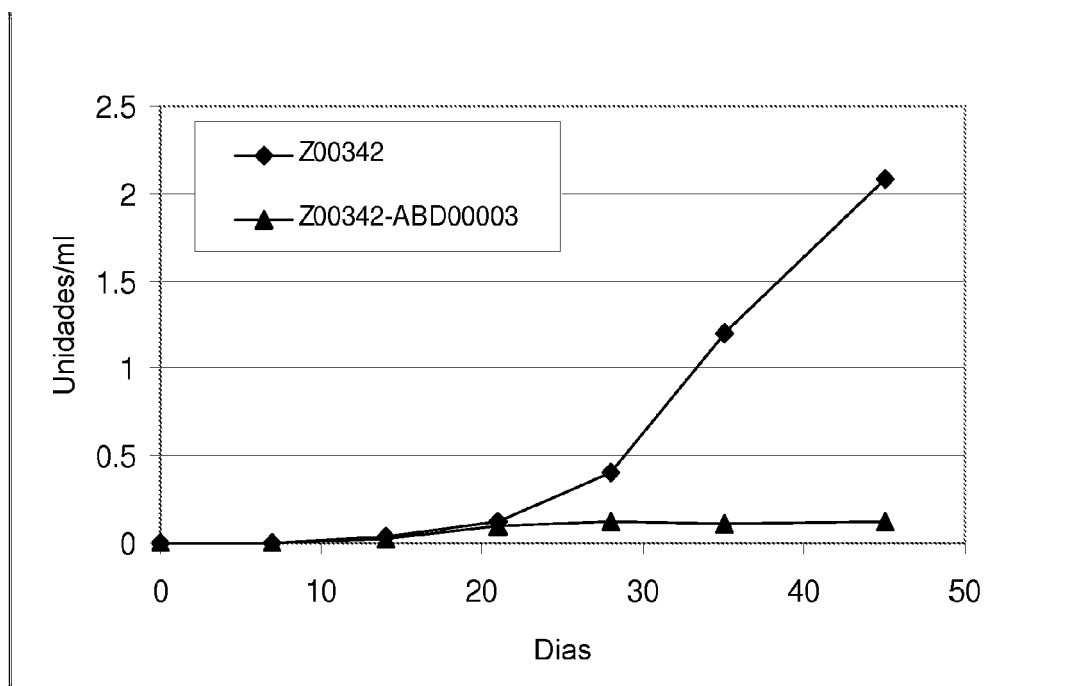
**FIGURA 10A**



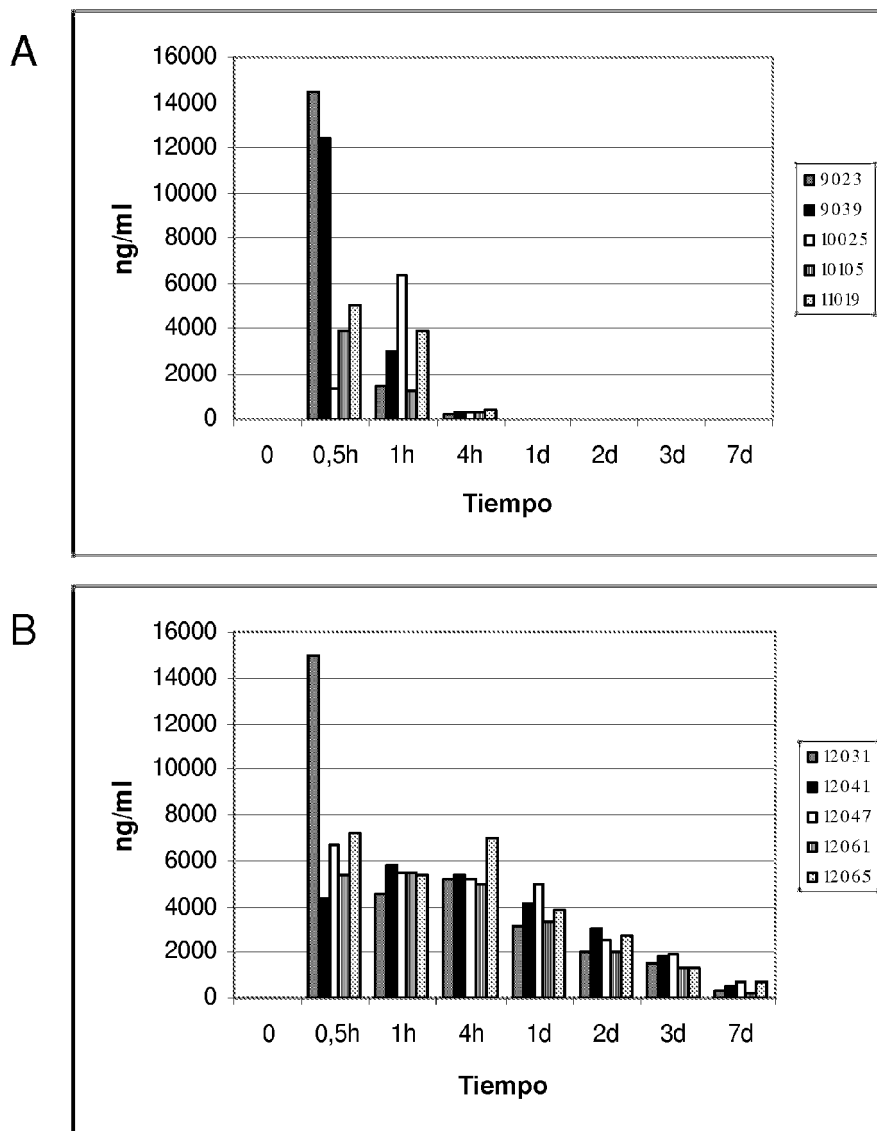
**FIGURA 10B**



**FIGURA 10C**

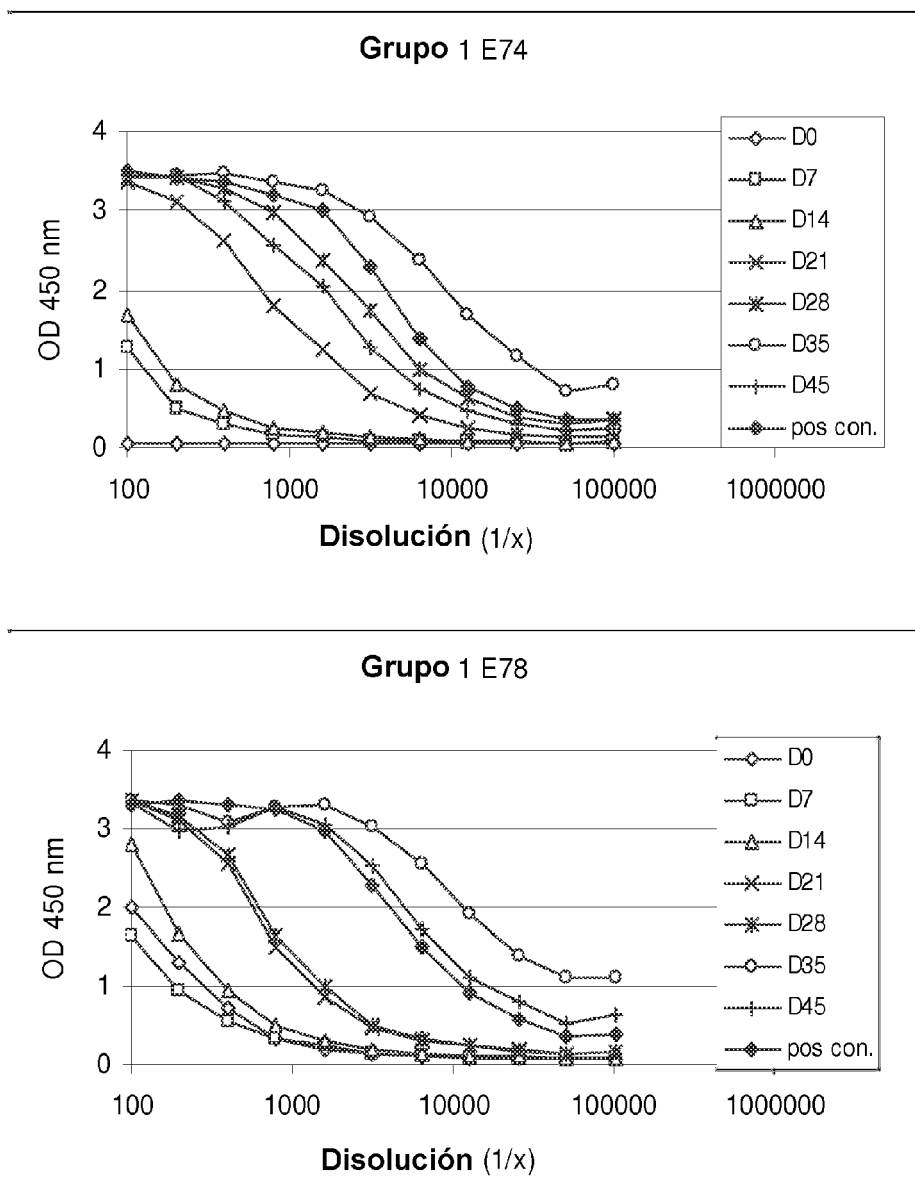


**FIGURA 11**

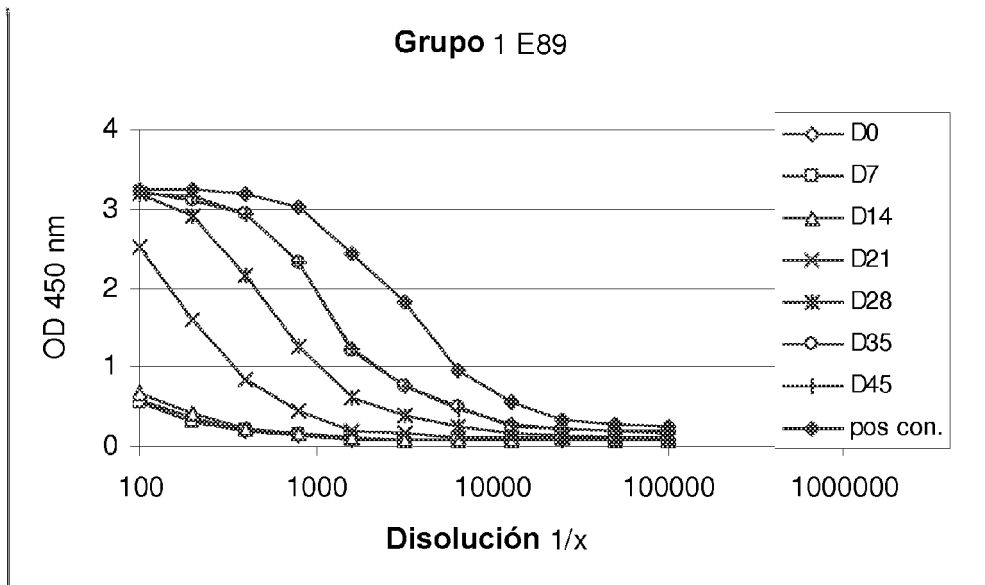


**FIGURA 12**

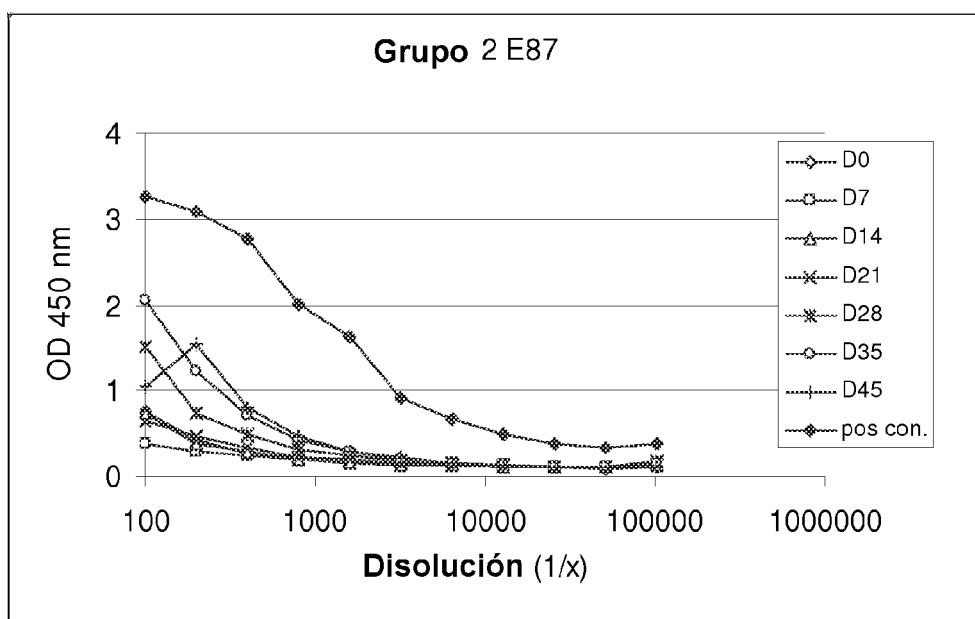
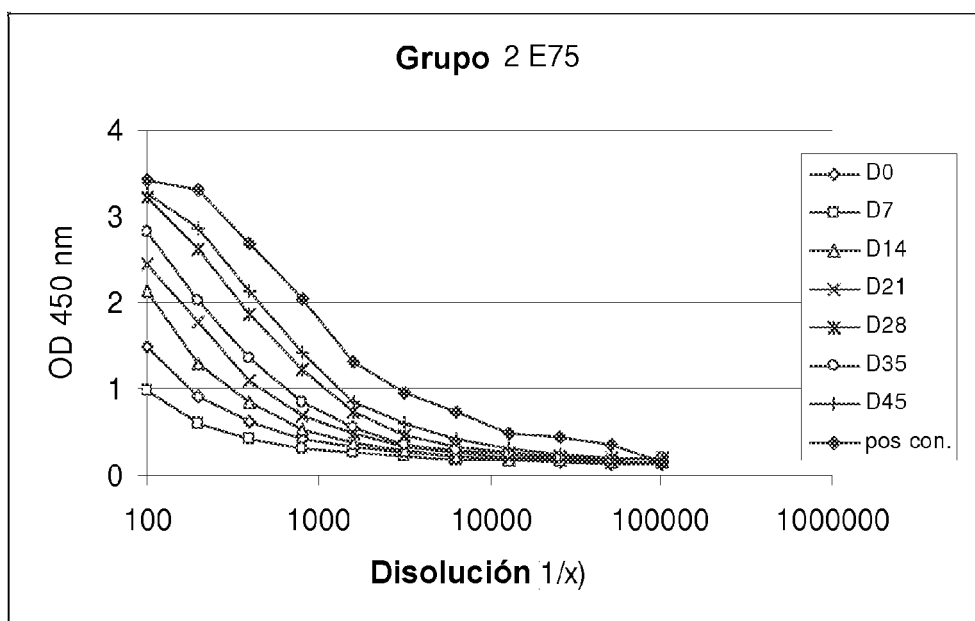




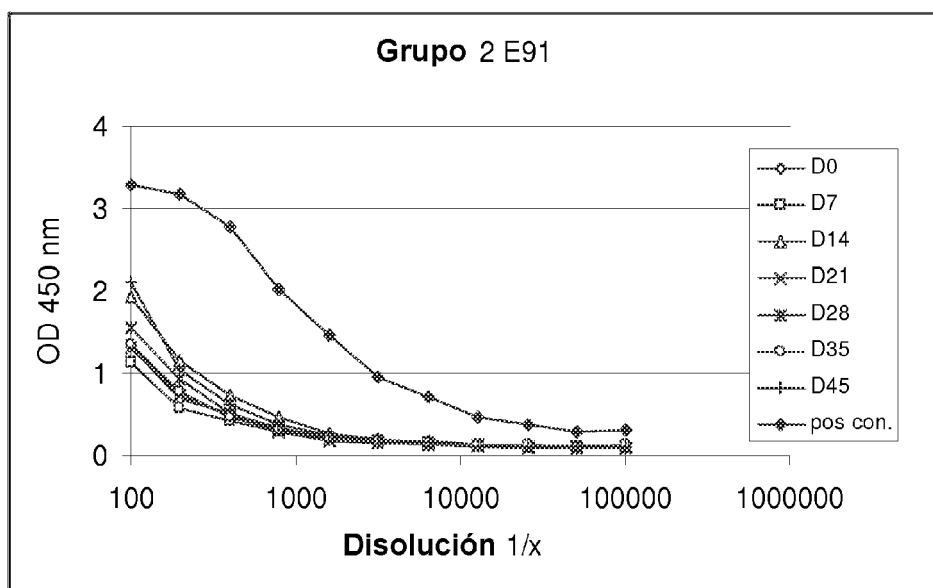
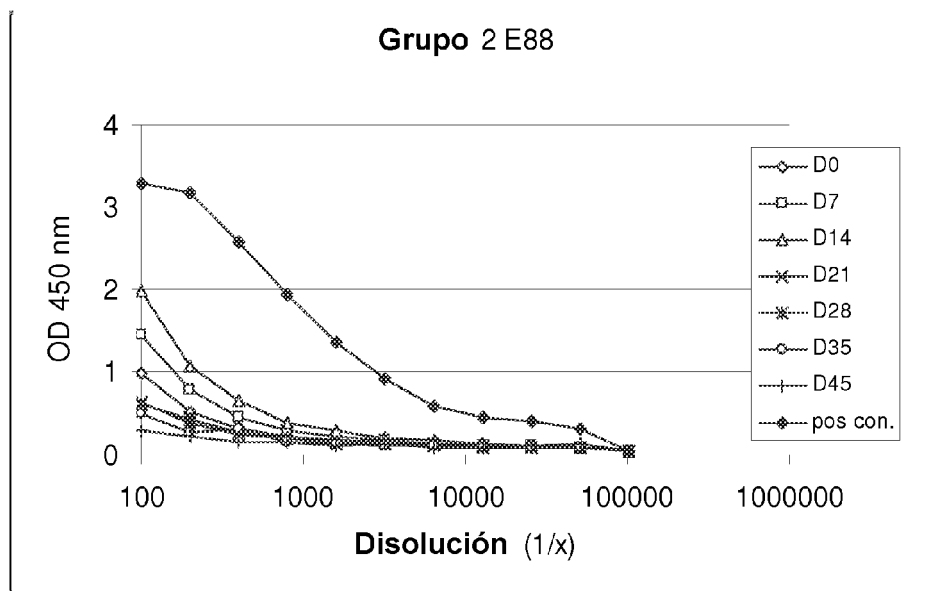
**FIGURA 13A**



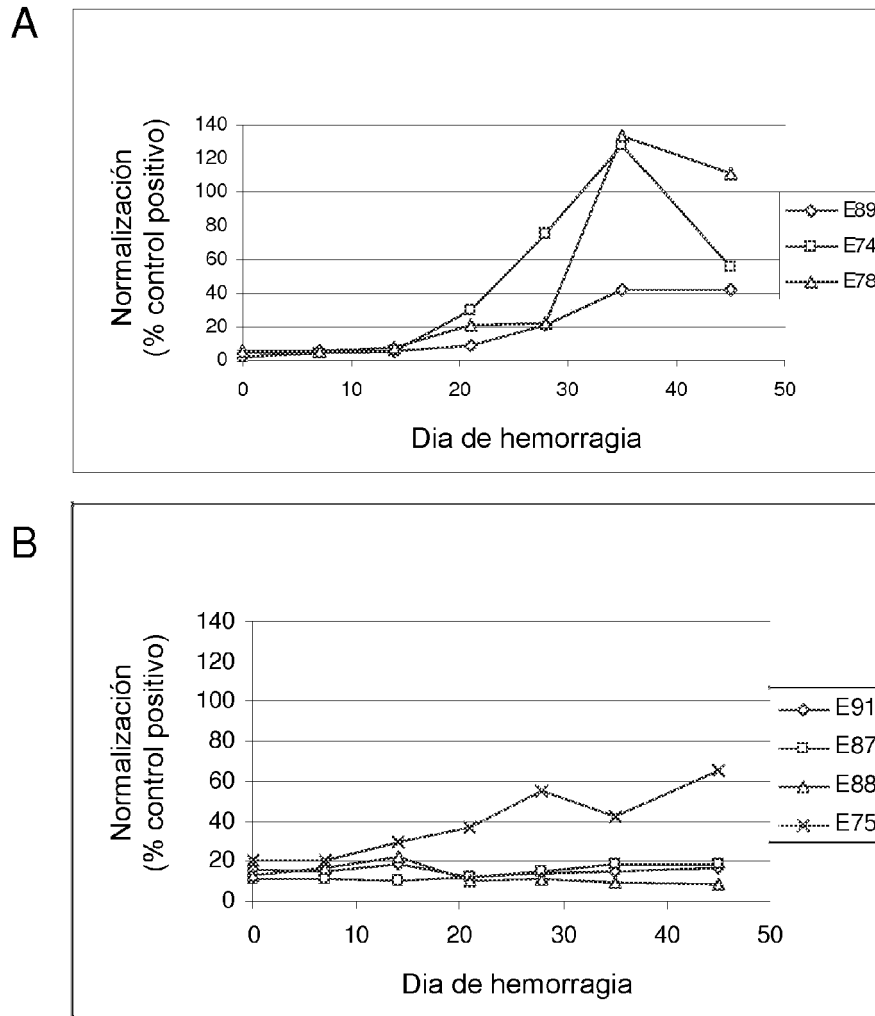
**FIGURA 13B**



**FIGURA 14A**



**FIGURA 14B**



**FIGURA 15**