

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 536**

51 Int. Cl.:

C07K 14/435 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2005 E 05854234 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1824876**

54 Título: **Motivos de la familia de polipéptidos pancreáticos, polipéptidos y métodos que los comprenden**

30 Prioridad:

13.12.2004 US 635897 P

11.02.2005 WO PCT/US2005/004351

11.02.2005 US 55098

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

10.11.2015

73 Titular/es:

AMYLIN PHARMACEUTICALS, LLC. (50.0%)

9360 TOWNE CENTRE DRIVE

SAN DIEGO, CA 92121, US y

ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP (50.0%)

72 Inventor/es:

LEVY, ODILE ESTHER;

JODKA, CAROLYN M.;

GHOSH, SOUMITRA S.;

PARKES, DAVID;

PITTNER, RICHARD A.;

D'SOUZA, LAWRENCE J.;

AHN, JOHN S.;

PRICKETT, KATHRYN S.;

ROTH, JONATHAN DAVID y

ADAMS, SEAN H.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Motivos de la familia de polipéptidos pancreáticos, polipéptidos y métodos que los comprenden

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad con respecto a la solicitud de EE.UU. N° 11/055.098 en trámite, presentada el 11 de febrero de 2005; PCT/US05/04351; y la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/635.897, presentada el 13 de diciembre de 2004.

10 Listado de secuencias

El listado de secuencias de la presente solicitud se presenta como una copia en papel y en soporte informático (CRF) en un disco compacto con el nombre de archivo "0406PCT2 seq list.txt".

15 Antecedentes

Una serie de hormonas relacionadas componen la familia de los polipéptidos pancreáticos ("PPF"). El polipéptido pancreático ("PP") fue descubierto como un contaminante de los extractos de insulina, y recibió el nombre por su órgano de origen en lugar de por su importancia funcional (Kimmel *et al.*, *Endocrinology* 83:1323-1330 (1968)). El PP es un péptido de 36 aminoácidos (SEC ID N° 1) que contiene motivos estructurales distintivos. Más tarde, se descubrió un péptido relacionado en extractos de intestino, y se denominó péptido YY ("PYY") (SEC ID N° 2) debido a las tirosinas N- y C-terminales (Tatemoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 79: 2514-8 (1982)). Más tarde, se encontró un tercer péptido relacionado en extractos de cerebro, y se denominó neuropéptido Y ("NPY") (SEC ID N° 4) (Tatemoto, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 79: 5485-9 (1982); Tatemoto *et al.*, *Nature* 296: 659-60 (1982)).

Se ha publicado que estos tres péptidos relacionados ejercen diversos efectos biológicos. Los efectos del PP incluyen la inhibición de la secreción pancreática y la relajación de la vesícula biliar. Administrado a nivel central, el PP produce aumentos modestos en la alimentación que pueden estar mediados por los receptores ubicados en el hipotálamo y en el tronco cerebral (revisado en Gehlert, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 218: 7-22 (1998)).

La liberación de PYY (SEC ID N° 2) se produce después de una comida. Una forma molecular alternativa del PYY es PYY(3-36) (SEC ID N° 3) (Eberlein *et al.*, *Peptides* 10:797-803 (1989); Grandt *et al.*, *Regul. Pept.* 51:151-9 (1994)). Este fragmento constituye aproximadamente el 40 % de la inmunorreactividad total de tipo PYY en extractos intestinales humanos y caninos, y aproximadamente el 36 % de la inmunorreactividad plasmática total del PYY en ayunas hasta poco más del 50 % después de una comida. Aparentemente, se trata de un producto de escisión de dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) de PYY. Se dice que PYY(3-36) es un ligando selectivo en los receptores Y2 e Y5, que aparecen farmacológicamente únicos en análogos de NPY truncados N-terminalmente de preferencia (es decir, fragmentos C-terminales). Se dice que la administración periférica de PYY reduce la secreción de ácido gástrico, la motilidad gástrica, la secreción pancreática de exocrina (Yoshinaga *et al.*, *Am. J. Physiol.* 263: G695-701 (1992); Guan *et al.*, *Endocrinology* 128: 911-6 (1991); Pappas *et al.*, *Gastroenterology* 91:1386-9 (1986)), la contracción de la vesícula biliar y la motilidad intestinal (Savage *et al.*, *Gut* 28: 166-70 (1987)). Los efectos de la inyección central de PYY en el vaciado gástrico, la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico, como se observa después de la inyección directa en o en torno al cerebro posterior/tallo cerebral (Chen y Rogers, *Am. J. Physiol.* 269: R787-92 (1995); Chen *et al.*, *Regul. Pept.* 61: 95-98 (1996); Yang y Tache, *Am. J. Physiol.* 268:G943-8 (1995); Chen *et al.*, *Neurogastroenterol. Motil.* 9: 109-16 (1997)), pueden diferir de los efectos observados después de la inyección periférica. Por ejemplo, el PYY administrado a nivel central tuvo ciertos efectos opuestos a los descritos en el presente documento para el PYY(3-36) inyectado periféricamente en tanto en cuanto la secreción de ácido gástrico se estimuló, en lugar de inhibirse. La motilidad gástrica solo se suprimió en combinación con la estimulación de TRH, pero no cuando se administró solo y, de hecho, fue estimulante a dosis más altas a través de la presunta interacción con los receptores de PP. Se ha observado que el PYY estimula la ingesta de alimento y agua tras la administración central (Morley *et al.*, *Brain Res.* 341: 200-3 (1985); Corp *et al.*, *Am. J. Physiol.* 259: R317-23 (1990)).

Del mismo modo, uno de los efectos centrales del NPY antes en publicarse (SEC ID N° 4) fue el aumento de la ingesta de alimentos, en particular, en el hipotálamo (Stanley *et al.*, *Peptides* 6:1205-11 (1985)). Se ha publicado que PYY y PP imitan estos efectos, y que PYY es más potente o tan potente como NPY (Morley *et al.*, *Brain Res.* 341:200-3 (1985); Kanatani *et al.*, *Endocrinology* 141: 1011-6 (2000); Nakajima *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1010-4 (1994)). Varios grupos encontraron la magnitud de la alimentación inducida por NPY superior a la inducida por cualquier agente farmacológico previamente ensayado, así como de una duración sumamente prolongada. Se ha reproducido la estimulación inducida por NPY de la alimentación en una serie de especies. Entre los tres macronutrientes básicos (grasa, proteína e hidratos de carbono), se estimuló preferentemente la ingesta de hidratos de carbono. No se observó tolerancia hacia el efecto orexigénico de NPY, y cuando se repitió la administración del péptido durante 10 días, se observó un aumento notable de la tasa de aumento de peso. Tras la inanición, la concentración de NPY en el PVN hipotalámico aumentó con el tiempo, y volvió rápidamente a los niveles de control después de la ingestión de alimentos.

Los estudios farmacológicos y los esfuerzos de clonación han revelado una serie de siete receptores transmembrana para la familia de péptidos PP, y estos receptores han recibido los nombres de Y1 a Y6 (y un supuesto receptor con preferencia por los PYY Y7). Las respuestas de señalización típicas de estos receptores son similares a las de otros receptores acoplados a G_i/G_o, en concreto, la inhibición de la adenilato ciclasa. Incluso con una homología de secuencias bastante baja entre los receptores, es evidente que hay un agrupamiento con similitud en las secuencias de aminoácidos entre los receptores Y1, Y4 e Y6, mientras que Y2 e Y5 definen otras familias. Se han identificado otros sitios de unión por el orden de rango de la potencia de los diversos péptidos. El receptor con preferencia por NPY, que no se ha clonado, se ha denominado Y3, y no hay pruebas de la existencia de receptores con preferencia por los PYY (el/los supuesto/s receptor/es Y7) (revisado en Michel *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 50: 143-50 (1998); Gehlert, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 218: 7-22 (1998)).

Los receptores Y5 e Y1 se han sugerido como los mediadores primarios de la respuesta a la ingesta de alimentos (Marsh *et al.*, *Nat. Med.* 4:718-21 (1998); Kanatani *et al.*, *Endocrinology* 141:1011-6 (2000)). La idea prevalente ha sido que el NPY endógeno, a través de estos receptores, aumenta el comportamiento alimentario. Las terapias propuestas para la obesidad, invariablemente, se han dirigido hacia el antagonismo de los receptores de NPY, mientras que las terapias para el tratamiento de la anorexia se han dirigido hacia los agonistas de esta familia de ligandos (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 5.939.462; 6.013.622; y 4.891.357). En general, se dice que PYY y NPY son equipotentes e igualmente eficaces en todos los ensayos de receptores Y1, Y5 (e Y2) estudiados (Gehlert, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 218: 7-22 (1998)).

Farmacológicamente, el receptor Y2 se distingue de Y1 en que presenta afinidad por los fragmentos C-terminales del neuropéptido Y. El receptor Y2 se diferencia más a menudo por la afinidad del neuropéptido Y(13-36), aunque el fragmento 3-36 del neuropéptido Y y el péptido YY proporcionó mejores afinidad y selectividad (véase Dumont *et al.*, *Soc., for Neurosci. Abstracts* 19: 726 (1993)). La transmisión de señales a través de los receptores Y1 e Y2 está relacionada con la inhibición de la adenilato ciclasa. También se ha encontrado que la unión al receptor Y2 reduce los niveles intracelulares de calcio en la sinapsis mediante la inhibición selectiva de los canales de calcio de tipo N. Además, el receptor Y2, al igual que los receptores Y1, presenta el acoplamiento diferencial a los segundos mensajeros (véase la patente de EE.UU. N° 6.355.478). Los receptores Y2 se encuentran en una variedad de regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo, la sustancia negra-lateralis, el tálamo, el hipotálamo y el tronco cerebral. Se han clonado los receptores Y2 humano, murino, de mono y de rata (por ejemplo, véase la patente de EE.UU. N° 6.420.352 y la patente de EE.UU. N° 6.355.478)).

La principal característica de los supuestos receptores Y3 es que reconocen a NPY, mientras que PYY es al menos un orden de magnitud menos potente. El receptor Y3 representa el único sitio de unión/receptor que muestra preferencia por NPY.

Hay un sitio de unión/receptor adicional que muestra preferencia por los PYY, denominado receptor de preferencia por los PYY, que se denomina en el presente documento receptor/es Y7. Se han publicado diferentes órdenes de rango de unión a este receptor, o clase de receptores, lo que sugiere que puede haber más de un receptor en esta clase. En la mayoría de los casos, se ha aplicado para describir un receptor donde PYY fue de tres a cinco veces más potente que NPY. La Unión Internacional de Farmacología recomienda, para la nomenclatura de los receptores de NPY, PYY y PP, no usar la expresión receptor con preferencia por los PYY, a menos que se observe una diferencia de potencia de al menos veinte veces entre PYY y NPY (Michel *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 50: 141-50 (1998)). Sin embargo, para los propósitos de la presente divulgación, la referencia al receptor Y7 o a la farmacología de un receptor con preferencia por los PYY significa un receptor que tiene cualquier grado de preferencia por los PYY frente a NPY.

La obesidad y sus trastornos asociados son problemas de salud pública, que son comunes y muy graves en Estados Unidos y en todo el mundo. Se estima que aproximadamente el 64 % de los estadounidenses tienen sobrepeso o son obesos (aproximadamente 97 millones de adultos) y, en general, se cree que estas cifras son cada vez mayores. Se consideran individuos con sobrepeso u obesidad aquellos que tienen un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25. El IMC es una fórmula matemática usada comúnmente para expresar la relación entre el peso y la altura; el peso corporal de una persona en kilogramos se divide entre el cuadrado de su altura en metros (es decir, peso/(h)²). En un escenario de salud humana, las personas con un IMC de 25 a 29,9 se consideran, en general, con sobrepeso, mientras que las personas con un IMC de 30 o superior se consideran, en general, obesas. La obesidad mórbida se refiere a un IMC de 40 o superior. De acuerdo con las directrices clínicas del NIH sobre la identificación, evaluación y tratamiento del sobrepeso y de la obesidad en adultos, se considera que todos los adultos (de edad superior a 18 años o mayores) que tienen un IMC de 25 o superior están en riesgo de muerte prematura y de discapacidad como consecuencia del sobrepeso y de la obesidad. Estos riesgos para la salud aumentan todavía más a medida que aumenta la gravedad de la obesidad de un individuo.

Ser obeso o tener sobrepeso puede aumentar considerablemente el riesgo de morbilidad por hipertensión; dislipidemia; diabetes de tipo 2; enfermedad coronaria; apoplejía; enfermedad de la vesícula biliar; osteoartritis; apnea del sueño y problemas respiratorios; así como cánceres de endometrio, mama, próstata y colon. Los pesos corporales más elevados también están asociados con el aumento de la mortalidad por cualquier causa. Además, la obesidad o el sobrepeso pueden hacer que una persona tenga una imagen negativa de sí misma.

La obesidad de la parte superior del cuerpo es el factor de riesgo más importante que se conoce para la diabetes mellitus de tipo 2, y es un alto factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular. La obesidad es un factor de riesgo reconocido para la hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis, apnea del sueño, trastornos reproductivos tales como el síndrome del ovario poliquístico, cánceres de mama, de próstata y de colon, y aumento de la incidencia de complicaciones de la anestesia general (véase, por ejemplo, Kopelman, *Nature* 404: 635-43 (2000)). Reduce el tiempo de vida y conlleva un grave riesgo de padecer las comorbilidades anteriores, así como trastornos tales como infecciones, venas varicosas, acantosis nigricans, eczema, intolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia por hipertensión, colelitiasis, lesiones ortopédicas y enfermedad tromboembólica (Rissanen *et al.*, *Br. Med. J.* 301: 835-7 (1990)). La obesidad es también un factor de riesgo para el grupo de afecciones denominadas síndrome de resistencia a la insulina o "Síndrome X". La estimación reciente de los costes médicos de la obesidad y los trastornos asociados es de 150 mil millones de dólares a nivel mundial. Se cree que la patogénesis de la obesidad es multifactorial. En general, en los sujetos obesos o con sobrepeso, cuando se equilibran la disponibilidad de nutrientes y el gasto de energía, se produce un exceso de tejido adiposo. Actualmente, la obesidad es un trastorno metabólico crónico de cura esencialmente difícil. Un fármaco terapéutico útil en la reducción del peso de las personas obesas podría tener un profundo efecto beneficioso sobre su salud.

Por estas razones, hay un enorme interés por el tratamiento de la obesidad. Las terapias existentes incluyen dietas convencionales y ejercicio, dietas muy bajas en calorías, terapia conductual, farmacoterapia que implica supresores del apetito, fármacos termogénicos, inhibidores de la absorción de alimentos, dispositivos mecánicos tales como fijación mandibular, cuerdas y globos para la cintura, y cirugía tal como el bypass gástrico. Jung y Chong, *Clinical Endocrinology*, 35: 11-20 (1991); Bray, *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 5.38S-544S (1992)

Además del interés por tratar la obesidad por razones de salud, el deseo de tener un buen aspecto y de sentirse bien con uno mismo siempre ha sido de interés y es un mercado lucrativo. La Sociedad estadounidense de Cirugía Plástica Estética ha informado que, en 2002, se realizaron 6,9 millones de operaciones de cirugía estética. La liposucción fue el procedimiento quirúrgico más común. Por otra parte, el Centro Nacional de Estadísticas de Salud informó que, en 2002, alrededor de un tercio de todos los adultos estadounidenses realizaba alguna actividad física en su tiempo libre con regularidad.

En general, aunque se desea la pérdida de grasa, no se desea la pérdida de masa corporal magra (proteína). La masa corporal magra es muy activa metabólica y fisiológicamente. La masa corporal magra contiene toda la proteína del organismo. No hay un almacén real de proteína, pues cada molécula de proteína desempeña un papel en el mantenimiento de la homeostasis. Se cree que la pérdida de proteína corporal es perjudicial para la salud de un individuo. La mayoría de las proteínas de la masa corporal magra está en la masa muscular esquelética. La masa corporal magra es 50-60 % de la masa muscular en peso, siendo el resto hueso y tendón. La proteína constituye la estructura celular fundamental de los músculos, las vísceras, los glóbulos rojos y el tejido conjuntivo. Las enzimas, que dirigen el metabolismo, y los anticuerpos, que mantienen la función inmune, también son proteínas. Por otra parte, un cuerpo con mayor proporción de masa corporal magra con respecto a la grasa puede ser más estéticamente agradable para algunos individuos. Por lo tanto, es deseable prevenir o reducir al mínimo la pérdida de masa corporal magra, aun reduciendo la grasa corporal.

La restricción calórica, independientemente de su forma, puede provocar el catabolismo de las proteínas del organismo y producir un balance negativo de nitrógeno. Las dietas suplementadas con proteínas, por lo tanto, han ganado popularidad como medio para reducir la pérdida de nitrógeno durante la restricción calórica. Se ha informado que el ayuno modificado con ahorro de proteínas es eficaz en la reducción de peso en los adolescentes. Lee *et al. Clin. Pediatr.*, 31: 234-236 (abril, 1992). Sin embargo, estas dietas solo pueden producir un modesto ahorro de nitrógeno.

Sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos polipéptidos análogos de PYY. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar dichos polipéptidos análogos de PYY, y métodos de producción y uso de los mismos. Existe la necesidad de formas eficaces para potenciar la pérdida de grasa, aun conservando la masa corporal magra o reduciendo al mínimo su pérdida. En el presente documento, se describen nuevos métodos de modificación de la composición corporal.

Sumario

La invención se define en las reivindicaciones. La presente divulgación se refiere, en general, a los polipéptidos de la familia de polipéptidos pancreáticos ("PPF") que tienen al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 %, al menos un 92 %, al menos un 94 % o al menos un 97 % de identidad de secuencia con PYY(3-36) a lo largo de toda la longitud de PYY(3-36), y también comprenden al menos dos motivos de PPF que incluyen al menos el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal. Otros motivos de PPF adicionales de la invención pueden corresponder a cualquier motivo de cualquiera de los polipéptidos de la familia de PP, incluyendo PP, PYY y NPY. En ciertas divulgaciones, los polipéptidos PPF no incluyen aminoácidos no naturales. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF no incluyen variantes de especies naturales conocidas.

En un aspecto, los polipéptidos PPF de la divulgación incluyen polipéptidos análogos de PYY. En otro aspecto más de la divulgación, los polipéptidos PPF de la invención incluyen polipéptidos PPF quiméricos que comprenden un fragmento de un polipéptido PP, PYY o NPY unido covalentemente a al menos un fragmento adicional de un polipéptido PP, PYY o NPY, en el que cada fragmento PP, PYY o NPY incluye un motivo de PPF. Dichos polipéptidos análogos de PPF y polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación presentarán al menos un 50 % de identidad de secuencia con un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud de PYY(3-36). En ciertas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos deseables incluyen un fragmento de PP N-terminal en combinación con un fragmento de PYY C-terminal. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos incluyen un fragmento de PP N-terminal en combinación con un fragmento de NPY C-terminal. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos incluyen un fragmento de PYY N-terminal y un fragmento de PP o de NPY C-terminal. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos incluyen un fragmento de NPY N-terminal en combinación con un fragmento de PYY o de PP C-terminal. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos pueden no incluir un fragmento de PP N-terminal en combinación con un fragmento de NPY C-terminal. En otras divulgaciones más, los polipéptidos PPF quiméricos pueden no incluir un fragmento de NPY N-terminal con un fragmento de PYY C-terminal.

En otro aspecto de la divulgación, se proporcionan métodos de tratamiento o prevención de la obesidad, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido PPF de la divulgación a un sujeto que lo necesite. En algunas divulgaciones, el sujeto es un sujeto obeso o con sobrepeso. Aunque el término "obesidad" se define, en general, como un índice de masa corporal superior a 30, para los propósitos de la presente divulgación, en el alcance de "obeso", se incluye cualquier sujeto, incluyendo aquellos con un índice de masa corporal inferior a 30, que necesite o desee reducir el peso corporal. Los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa o que tienen cualquier forma de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo 1, 2 o gestacional) se pueden beneficiar del presente método.

En un aspecto general de la invención, un polipéptido PPF de acuerdo con las reivindicaciones es para su uso en la modificación de la composición corporal, por ejemplo, en la reducción de la grasa corporal, pero no de la masa corporal magra. El cambio en la composición corporal puede ser, por ejemplo, por el peso (por ejemplo, la pérdida o la ganancia en gramos), por el porcentaje de grasa corporal y porcentaje de masa corporal magra o proteína (usados indistintamente), o por la proporción de grasa corporal con respecto al tejido magro

Si bien se ha informado de que PYY puede ser útil en la regulación de la saciedad (documento US 6.558.708) o el control del peso (solicitud de patente de EE.UU. N° 10/016.969, documento WO2003025591 y documento WO2003057235), sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los polipéptidos PPF pueden tener un efecto metabólico en el organismo y que se pueden usar para afectar a la composición corporal, conduciendo a la pérdida deseable de grasa corporal, a la vez que se mantiene la masa corporal magra o se reduce su pérdida al mínimo.

En ciertas realizaciones, los polipéptidos PPF de la invención son para su uso en la reducción de la grasa corporal, o la reducción o la prevención del aumento de la grasa corporal, a la vez que se ahorra, se reduce al mínimo la pérdida o incluso se aumenta la masa corporal magra. Otras realizaciones incluyen el control del peso corporal y/o el esculpido del aspecto del cuerpo. Los sujetos para los que estos métodos pueden ser de interés son aquellos individuos que tienen sobrepeso o son obesos, así como aquellos que son delgados. Por ejemplo, los sujetos con una composición corporal magra, por ejemplo, los fisioculturistas y otros atletas, también se pueden beneficiar de la invención. Puede ser conveniente para ellos reducir o mantener su peso corporal, por ejemplo, permanecer en un determinado intervalo de categoría de peso, conservando o aumentando a la vez su masa corporal magra para tener una mayor fuerza, autoestima, resistencia y/o un aspecto más musculoso. Dichos métodos también se pueden usar en cualquier animal para el que se desee una mayor proporción de masa corporal magra con respecto a la grasa. Los ejemplos de dicho uso incluyen, pero sin limitación, la creación de un perro de exposición superior, o la creación de un caballo de carreras o caballo de carga superior.

En un aspecto general, los polipéptidos PPF de la invención son para su uso en la reducción del contenido de grasa en los animales para el consumo. Los usos de la invención pueden incluir la producción de una fuente de carne más magra. Las composiciones de la invención se pueden usar con el ganado, incluyendo, pero sin limitación, pollo, pavos, vacas, cerdos y ovejas.

Se contempla que los polipéptidos PPF de la invención se pueden usar en combinación con otras formas de regímenes nutricionales y programas de pérdida de peso, tales como los ya descritos anteriormente, por ejemplo, aquellos que incluyen cambios de estilo de vida que incluyen el seguimiento de la ingesta de alimentos (cantidad y calidad) y hacer ejercicio, así como la cirugía. Los regímenes nutricionales incluyen los que se usan para aumentar la masa corporal magra, tales como los seguidos por los fisioculturistas.

En otro aspecto general, los polipéptidos PPF son para su uso en la reducción del cociente respiratorio (RQ) en los animales, indicativo de una mejor utilización de la grasa para la energía a nivel tisular y celular (aumento de la oxidación de ácidos grasos β). Por lo tanto, los polipéptidos PPF pueden ser terapéuticamente útiles en afecciones en las que sea deseable mejorar la oxidación de los ácidos grasos β en tejidos no adiposos con el mantenimiento, la reducción al mínimo de la pérdida o un aumento de la masa corporal magra. Los ejemplos de dichas afecciones

incluyen, pero sin limitación, la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (Grant *et al.* "Nonalcoholic fatty liver disease", *Ann Hepatol.* 3(3): 93-9, julio-septiembre de 2004), en la que los pacientes muestran un contenido patológicamente elevado de grasa en el hígado, y la lipodistrofia, en la que los pacientes carecen de depósitos adiposos importantes y, por lo tanto, muestran una mayor acumulación de grasa en los tejidos no adiposos tales como el hígado y el músculo esquelético (Garg *et al.*, "Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome", *Endocrinol Metab Clin North Am.* 33(2):305-31 de junio 2004).

En ciertas realizaciones de la invención, se puede administrar un polipéptido PPF periféricamente y no a nivel central, es decir, no a través del sistema nervioso central. En otras realizaciones, se administra una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido PPF en una sola dosis, múltiples dosis o mediante una administración continua.

En otro aspecto más de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar para métodos de reducción de la ingesta de alimentos, reduciendo la disponibilidad de nutrientes, causando la pérdida de peso, lo que afecta a la composición corporal, alterando el contenido energético o el gasto energético (GE) del organismo y mejorando el perfil lipídico (incluyendo la reducción del colesterol LDL y/o los niveles de triglicéridos y/o cambiando el nivel de colesterol HDL). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los métodos de la invención son útiles para tratar o prevenir afecciones o trastornos que pueden aliviarse mediante la reducción de la disponibilidad de nutrientes en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido PPF de la invención. Dichas afecciones y dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, trastornos de la alimentación, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus de cualquier tipo, incluyendo Tipo I, Tipo II y diabetes gestacional. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de otras afecciones asociadas con la obesidad, incluyendo apoplejía, cáncer (por ejemplo, de endometrio, de mama, de próstata y cáncer de colon), enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, fertilidad reducida y osteoartritis (véase Lyznicki *et al.*, *Am. Fam. Phys.* 63: 2185, 2001).

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para potenciar, inducir, aumentar o restablecer la respuesta a la glucosa en los islotes o en las células pancreáticas. Estas acciones también se pueden usar para tratar o prevenir afecciones asociadas con trastornos metabólicos tales como los descritos anteriormente y en la solicitud de patente de EE.UU. N° US20040228846.

Además de la mejora de la hipertensión en sujetos en necesidad de ello, los compuestos de la divulgación se pueden usar para tratar o prevenir la hipotensión.

Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de cualquier número de trastornos gastrointestinales que están asociados con el exceso de electrolito intestinal y la secreción de agua, así como con la disminución de la absorción, por ejemplo, diarrea infecciosa (por ejemplo, viral o bacteriana), diarrea inflamatoria, síndrome de intestino corto o la diarrea que se produce generalmente después de una intervención quirúrgica, por ejemplo, ileostomía (véase, por ejemplo, "Harrison's principles of Internal Medicine", McGraw Hill Inc., Nueva York, XII ed.). Los ejemplos de diarrea infecciosa incluyen, sin limitación, la diarrea viral aguda, diarrea bacteriana aguda (por ejemplo, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium*) o diarrea debido a infecciones por protozoos, o la diarrea del viajero (por ejemplo, virus de Norwalk o rotavirus). Los ejemplos de diarrea inflamatoria incluyen, sin limitación, síndrome de malabsorción, esprue tropical, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn, diarrea y síndrome de intestino irritable. También se ha descubierto que los péptidos de la divulgación se pueden usar para tratar o prevenir una situación de emergencia o potencialmente mortal que implique un trastorno gastrointestinal, por ejemplo, después de la cirugía o debido al cólera. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar la disfunción intestinal en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), especialmente durante la caquexia. Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles para inhibir la secreción de líquidos y electrolitos del intestino delgado, y aumentar el transporte de nutrientes, así como aumentar la proliferación celular en el tracto gastrointestinal, regular la lipólisis en, por ejemplo, el tejido adiposo y regular el flujo sanguíneo en un mamífero.

Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles para tratar o prevenir las afecciones anteriores por su actividad de protección gastrointestinal. Por consiguiente, los compuestos de la divulgación se pueden usar para tratar los daños gastrointestinales o mucosos. Los tipos ilustrativos de daños incluyen, pero sin limitación, enfermedad inflamatoria intestinal, atrofia intestinal, afecciones caracterizadas por la pérdida de mucosa intestinal o de función de la mucosa intestinal, y otras afecciones del tracto gastrointestinal, incluyendo aquellas que pueden estar provocadas por la exposición a agentes citotóxicos, radiación, toxicidad, infección y/o lesión. Además, estos compuestos de la divulgación se pueden combinar con analgésicos, agentes antiinflamatorios, hormona del crecimiento, heparina o cualquier otra terapia que se pueda usar para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal u otras afecciones mencionadas anteriormente.

Por otra parte, los compuestos de la divulgación son útiles en tratar o prevenir enfermedades y trastornos que se pueden aliviar o mejorar por sus propiedades antisecretoras. Dichas propiedades antisecretoras incluyen la inhibición de secreciones gástricas y/o pancreáticas, y pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de enfermedades y trastornos, incluyendo gastritis, pancreatitis, esófago de Barrett y enfermedad de reflujo

gastroesofágico. Estas enfermedades también pueden tratarse o prevenirse mediante las funciones de protección gastrointestinal de los compuestos de la invención.

5 Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles para reducir las concentraciones de aluminio en el sistema nervioso central de un sujeto con el fin de tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada con concentraciones anómalas de aluminio (por ejemplo, un paciente afectado con la enfermedad de Alzheimer o en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, demencia de la diálisis o aumento de los niveles de aluminio debido a la exposición ocupacional).

10 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de al menos un polipéptido PPF de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, útiles en la administración de los polipéptidos PPF.

15 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 demuestra la actividad de ciertos polipéptidos PPF de la divulgación en un ensayo de ingesta de alimentos.

20 La Figura 2 demuestra la actividad de polipéptidos PPF adicionales de la divulgación en un ensayo de ingesta de alimentos.

La Figura 3 demuestra la actividad de más polipéptidos PPF adicionales de la divulgación en un ensayo de ingesta de alimentos.

25 La Figura 4 demuestra la actividad de más polipéptidos PPF adicionales de la divulgación en un ensayo de ingesta de alimentos.

30 La Figura 5 demuestra la actividad de ciertos polipéptidos PPF de la divulgación en el modelo de ratón de obesidad inducida por la dieta (OID)

La Figura 6 demuestra la actividad de polipéptidos PPF adicionales de la divulgación en el modelo de ratón de OID.

35 La Figura 7 muestra el aumento de peso en ratas.

La Figura 8 demuestra la actividad de un polipéptido PPF de la divulgación en un ensayo de ingesta de alimentos en el modelo de ratón OID, en comparación con PYY(3-36).

40 Las Figuras 9A-9D demuestran el efecto de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, en comparación con PYY y PYY(3-36).

La Figura 10 demuestra la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre la secreción de ácido gástrico.

45 La Figura 11 demuestra la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre la secreción de ácido gástrico.

Las Figuras 12-17 demuestran la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre el vaciado gástrico.

50 La Figura 18 demuestra la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre el vaciado de la vesícula biliar.

La Figura 19 demuestra la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre el vaciado de la vesícula biliar.

55 La Figura 20 demuestra la actividad de los polipéptidos PPF de la divulgación sobre la protección de la mucosa gástrica.

60 Las Figuras 21A y 21B representan un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) en el peso corporal en ratones con OID.

Las Figuras 22A y 22B representan un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre la ingesta de alimentos en los ratones de las Figuras 21A y 21B, respectivamente.

65

ES 2 550 536 T3

- Las Figuras 23A y 23B representan un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre el cociente respiratorio (RQ) durante los ciclos de luz y oscuridad en los ratones de la Figura 21A.
- 5 Las Figuras 24A y 24B representan un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre el peso de la capa de grasa del epidídimo en los ratones de las Figuras 21A y 21B, respectivamente.
- Las Figuras 25A y 25B representan un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre la masa de grasa y la masa de tejido magro en los ratones de la Figura 21B.
- 10 La Figura 26 representa los efectos ilustrativos de la administración de PYY(3-36) sobre el peso corporal a diferentes dosis en ratones con OID frente a los ratones de control con una alimentación rica en grasas y baja en grasas.
- 15 La Figura 27 representa un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre la ingesta de alimentos semanal en los ratones de la Figura 26.
- Las Figuras 28A y 28B representan los efectos ilustrativos de la administración de PYY(3-36) sobre la masa de grasa y la masa de tejido magro en los ratones de la Figura 26.
- 20 Las Figuras 29A y 29B representan los efectos ilustrativos de la administración de PYY(3-36) sobre el peso corporal y la ingesta de alimentos en ratones con OID.
- La Figura 30 representa un efecto ilustrativo de la administración de PYY(3-36) sobre el peso de la capa de grasa del epidídimo en los ratones de las Figuras 29A y 29B.
- 25 Las Figuras 31A y 31B representan los efectos ilustrativos de la administración de PYY(3-36) sobre la masa de grasa y la masa de tejido magro en los ratones de las Figuras 29A y 29B.
- 30 Las Figuras 32A y 32B representan los efectos ilustrativos de la administración de PYY(3-36) sobre la tasa metabólica durante los ciclos de luz y oscuridad en ratones con OID.
- La Figura 33 representa los efectos ilustrativos de diversas concentraciones de PYY(3-36) sobre el peso de la vesícula biliar en ratones no obesos.
- 35 Las Figuras 34A y 32B representan los efectos ilustrativos de la administración prolongada y de la abstinencia de PYY(3-36) en ratones con OID.
- La Figura 35 representa las reducciones sensibles a las dosis de PYY(3-36) en la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratas propensas a la OID.
- 40 La Figura 36 representa los efectos ilustrativos de PYY(3-36) con y sin la administración conjunta de amilina en los parámetros plasmáticos en ayunas en ratas propensas a la OID.
- 45 La Figura 37 representa los efectos ilustrativos de PYY(3-36) con y sin la administración conjunta de amilina en el cociente de respiración (RQ) y el gasto energético (GE) en ratas propensas a la OID.
- La Figura 38 representa los efectos ilustrativos de PYY(3-36) con y sin la administración conjunta de amilina sobre la composición corporal en ratas propensas a la OID.
- 50 La Figura 39 compara la tasa de degradación calculada de un polipéptido PPF ilustrativo con la de PYY(3-36).
- La Figura 40 demuestra los efectos ilustrativos de la administración aguda de un polipéptido PPF en ensayos de ingesta de alimentos en modelos de ratón y de rata, en comparación con PYY(3-36).
- 55 La Figura 41 demuestra los efectos ilustrativos de la administración crónica de un polipéptido PPF sobre el peso corporal en modelos de roedores de OID, en comparación con PYY(3-36).
- La Figura 42 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo en el patrón de alimentación en un modelo de rata.
- 60 La Figura 43 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo sobre la composición corporal, en comparación con PYY(3-36), en ratas con OID.
- 65 La Figura 44 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo en los niveles de triglicéridos, en comparación con PYY(3-36), en ratas con OID.

La Figura 45 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo en el vaciado gástrico, en comparación con PYY(3-36), en ratas.

5 La Figura 46 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial media (PAM) en ratas.

La Figura 47 representa los efectos de la administración de un polipéptido PPF ilustrativo sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial media (PAM) en ratas.

10 La Figura 48 representa los efectos de un polipéptido PPF ilustrativo, en comparación con PYY(3-36) con y sin la administración conjunta de amilina sobre el peso corporal en ratas propensas a la OID

La Figura 49 representa los efectos de dos polipéptidos PPF ilustrativos con y sin la administración conjunta de amilina sobre el peso corporal en ratas propensas a la OID.

15 La Figura 50 representa los efectos de un polipéptido PPF ilustrativo con y sin la administración conjunta de amilina sobre la composición corporal en ratas propensas a la OID.

20 La Figura 51 representa los efectos de un polipéptido PPF ilustrativo con y sin la administración conjunta de amilina sobre la composición corporal en ratas propensas a la OID.

La Figura 52 representa los efectos de PYY(3-36) o un polipéptido PPF ilustrativo con y sin la administración conjunta de amilina en los niveles de insulina en ayunas en ratas.

25 La Figura 53 representa los efectos de un polipéptido PPF ilustrativo con y sin la administración conjunta de amilina en el RQ y GE en ratas

La Figura 54 compara las tasas calculadas de degradación de varios polipéptidos PPF con respecto a las de PYY(3-36).

30 Descripción detallada

La presente divulgación se refiere, en general, a polipéptidos de la familia de polipéptidos pancreáticos ("PPF") que tienen al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con PYY(3-36) a lo largo de toda la longitud de PYY(3-36). Los polipéptidos PPF pueden comprender no más de 10, no más de 5, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustituciones de aminoácidos. Los polipéptidos PPF también comprenden al menos dos motivos de PPF que incluyen al menos el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal. Como se usa en el presente documento, "motivo" se refiere a una secuencia de aminoácidos que es característica de una función bioquímica específica o define un dominio plegado independientemente. Los motivos de PPF adicionales de la divulgación pueden corresponder a un motivo de cualquiera de los polipéptidos de la familia de PP, incluyendo PP, PYY y NPY, por ejemplo, el motivo de la región del giro β de tipo II de PYY o el motivo α -helicoidal del extremo C de PYY. En ciertas divulgaciones, los polipéptidos PPF de la divulgación pueden no incluir ningún aminoácido artificial.

45 La presente invención de acuerdo con las reivindicaciones también se refiere a polipéptidos PPF útiles en el tratamiento y en la prevención de afecciones y trastornos metabólicos. En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF de la invención pueden tener una potencia comparable o superior en el tratamiento y/o en la prevención de afecciones y trastornos metabólicos, en comparación con PP, PYY, PYY(3-36) o NPY humanos nativos. En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF de la invención pueden presentar menor potencia, pero pueden poseer otras características deseables tales como una mayor facilidad de fabricación, estabilidad y/o facilidad de formulación, en comparación con PP, PYY, PYY(3-36) o NPY.

55 En algunas realizaciones, y sin pretender quedar limitados por la teoría, se cree que la administración periférica de los nuevos polipéptidos PPF de la invención a un sujeto reduce la disponibilidad de nutrientes y, por lo tanto, es útil en el tratamiento y en la prevención de la obesidad, y las afecciones o los trastornos metabólicos relacionados. Como tal, la presente invención proporciona composiciones de polipéptidos PPF y su uso en la reducción de la disponibilidad de nutrientes en un sujeto que lo necesita para su uso en el tratamiento y en la prevención de afecciones o trastornos metabólicos que pueden beneficiarse de una reducción de la disponibilidad de nutrientes. Estos polipéptidos PPF pueden ser útiles en el tratamiento de, por ejemplo, la obesidad, la diabetes, incluyendo, pero sin limitación, la diabetes de tipo 2 o no insulino-dependiente, trastornos de la alimentación, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular o una combinación de dichas afecciones.

65 Ahora se ha descubierto que un polipéptido PYY, agonista de PYY o polipéptido PPF pueden tener efectos metabólicos en el organismo, y se pueden usar preferentemente para reducir o mantener la grasa corporal sin gastar o aumentando la masa corporal magra.

La presente invención se dirige, en parte, a polipéptidos PPF de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en la modificación de la composición corporal mediante la reducción del peso corporal, el mantenimiento del peso corporal o la reducción del aumento de peso corporal, a la vez que se reduce de manera selectiva la grasa corporal, o se reduce o previene el aumento de grasa corporal, a la vez que se mantiene o aumenta la masa corporal magra. Sin embargo, en ciertas situaciones, por ejemplo, en el fisiculturismo, se puede desear el aumento del peso corporal, por ejemplo, a través de la ingesta selectiva de nutrientes (por ejemplo, aumentando el contenido de grasa o de calorías), mientras que se reduce o se mantiene el porcentaje de grasa corporal.

Los usos de la presente invención contemplan la administración de una cantidad eficaz de un polipéptido PYY, agonista de PYY o PPF a un sujeto para afectar a los resultados deseados como se describe en la presente solicitud.

El polipéptido PYY, agonista de PYY o PPF administrado puede estar en forma de un péptido, un profármaco o como sales farmacéuticas de los mismos. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor farmacológico que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, escisión proteolítica, o al llegar a un entorno con un determinado pH.

Los polipéptidos PPF de acuerdo con la invención se pueden usar en cualquier individuo en necesidad de dichos métodos y en individuos para los que se desea la práctica de los métodos. Estos individuos pueden ser cualquier mamífero incluyendo, pero sin limitación, seres humanos, perros, caballos, vacas, cerdos, pollos, pavos y otros animales de valor comercial o de compañía.

En el presente documento, los títulos de los apartados se usan solo con fines organizativos, y no se deben interpretar en modo alguno como limitaciones de la materia objeto descrita.

Polipéptidos PPF de la invención y motivos de PPF

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención se refiere, al menos en parte, a nuevos polipéptidos PPF de acuerdo con las reivindicaciones. La divulgación se refiere a polipéptidos PPF que comprenden al menos dos motivos de PPF, en los que los al menos dos motivos de PPF incluyen al menos el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal. Los polipéptidos PPF de la divulgación de PPF también presentarán al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud del PYY(3-36). En algunas divulgaciones, los polipéptidos de la presente divulgación conservarán, al menos en parte, una actividad biológica de los PP, PYY o NPY humanos nativos, por ejemplo, los polipéptidos de la presente divulgación serán, en general, agonistas o antagonistas de PP, PYY y/o NPY. En algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención presentarán actividad biológica en el tratamiento y en la prevención de afecciones o trastornos metabólicos. Además, los polipéptidos PPF de la invención pueden incluir compuestos enlazadores internos, pueden incluir modificaciones químicas en restos de aminoácidos internos, o pueden estar modificados químicamente en el resto N-terminal o C-terminal. En algunas divulgaciones, los polipéptidos de la divulgación incluyen únicamente restos de aminoácidos L natural y/o restos de aminoácidos L naturales modificados. En algunas divulgaciones, los polipéptidos de la divulgación no incluyen restos de aminoácidos artificiales.

Los motivos de PPF de la divulgación pueden corresponder a cualquier motivo de cualquiera de los polipéptidos nativos de la familia de los PP, incluyendo PP, PYY y NPY. Un "motivo de PPF" es, en general, un componente estructural, primario, secundario o terciario, de un polipéptido nativo de la familia de los PP que es fundamental para la actividad biológica, es decir, la actividad biológica se reduce sustancialmente en ausencia o por la perturbación del motivo. Los motivos de PPF pueden incluir cualquiera de los conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, el motivo de tipo II de poliprolina N-terminal de un polipéptido nativo de la familia de los PP, el motivo de giro β de tipo II de un polipéptido nativo de la familia de los PP, el motivo α -helicoidal C-terminal de un polipéptido nativo de la familia de los PP y el motivo de cola C-terminal de un polipéptido nativo de la familia de los PP. Más particularmente, en el motivo de PPF de poliprolina N-terminal, los aminoácidos correspondientes a los restos 5 y 8 de un polipéptido nativo de la familia de los PP se conservan, en general, en forma de prolina. El motivo de giro β de tipo II incluirá, en general, los aminoácidos correspondientes a los restos 12-14 de un polipéptido nativo de la familia de los PP. El motivo α -helicoidal se puede extender, en general, desde los aminoácidos correspondientes aproximadamente al resto 14 de un polipéptido nativo de la familia de los PP hasta cualquier punto e incluyendo el extremo C-terminal, siempre que el motivo α -helicoidal incluya un número suficiente de restos de aminoácidos que permita la formación de un giro α -helicoidal en solución. El motivo α -helicoidal también puede incluir sustituciones, inserciones y eliminaciones de aminoácidos con respecto a la secuencia nativa de la familia de los PP, siempre que se siga pudiendo formar el giro α -helicoidal en solución. El motivo de PPF de cola C-terminal, en general, incluye aminoácidos que corresponden aproximadamente a los últimos 10 restos de un polipéptido nativo de la familia de los PP. En algunas divulgaciones, el motivo de cola C-terminal incluye los últimos 7, 6 o 5 restos de un polipéptido nativo de la familia de los PP. En algunas divulgaciones, el motivo de la cola C-terminal incluye restos de aminoácidos 32-35.

En una divulgación, los polipéptidos PPF de la divulgación no incluyen ningún resto de aminoácido artificial, y además con la condición de que los polipéptidos PPF de la invención no incluyan ningún polipéptido PPF nativo (por ejemplo, PP, NPY(1-36), NPY(3-36), PYY(1-36), PYY(3-36), NPY(2-36), NPY(4-36), PYY(2-36), PYY(4-36), PP(2-36), PP(3-36) o PP(4-36)). En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF de la divulgación no incluyen: Tyr¹hPP, Lys⁴hPP, Asn⁷hPP, Arg¹⁹hPP, Tyr²¹hPP, Glu²¹hPP, Ala²³hPP, Gln²³hPP, Gln³⁴hPP, Phe⁶Arg¹⁹hPP, Phe⁶Tyr²¹hPP, Phe⁶Glu²¹hPP, Phe⁶Ala²³hPP, Phe⁶Gln²³hPP, Pro¹³Ala¹⁴hPP, Ile³¹Gln³⁴PP, Arg¹⁹Tyr²⁰Tyr²¹Ser²²Ala²³hPP, Lys⁴Arg¹⁹Tyr²⁰Tyr²¹Ser²²Ala²³hPP(2-36), Ala¹NPY, Tyr¹NPY, Ala²NPY, Leu²NPY, Phe²NPY, His²NPY, Ala³NPY, Ala⁴NPY, Ala⁶NPY, Tyr⁷pNPY, Ala⁷NPY, Ala⁹NPY, Ala¹⁰NPY, Ala¹¹NPY, Gly¹²NPY, Ala¹³NPY, Gly¹⁴NPY, Ala¹⁵NPY, Ala¹⁶NPY, Ala¹⁷NPY, Gly¹⁸NPY, Ala¹⁹NPY, Lys¹⁹NPY, Ala²⁰NPY, Ala²¹NPY, Ala²²NPY, Gly²³NPY, Ala²⁴NPY, Trp²⁴pNPY, Ala²⁵NPY, Lys²⁵NPY, Ala²⁶NPY, Ala²⁷NPY, Phe²⁷NPY, Ala²⁸NPY, Ala²⁹NPY, Gln²⁹NPY, Ala³⁰NPY, Phe³⁰NPY, Ala³¹NPY, Trp³¹pNPY, Ala³²NPY, Trp³²NPY, Ala³³NPY, Lys³³NPY, Ala³⁴NPY, Pro³⁴NPY, Leu³⁴NPY, Ala³⁵NPY, Lys³⁵NPY, Ala³⁶NPY, Phe³⁶NPY, His³⁶NPY, Glu⁴Pro³⁴pNPY, Arg⁶Pro³⁴pNPY, Phe⁶Pro³⁴pNPY, Cys⁶Pro³⁴pNPY, Asn⁶Pro³⁴pNPY, Phe⁷Pro³⁴pNPY, Arg⁷Pro³⁴pNPY, Cys⁷Pro³⁴pNPY, Asp⁷Pro³⁴pNPY, Phe⁸Pro³⁴pNPY, Arg⁸Pro³⁴pNPY, Cys⁸Pro³⁴pNPY, Asp⁸Pro³⁴pNPY, Asn⁸Pro³⁴pNPY, Pro¹¹Pro³⁴pNPY, Ser¹³Pro¹⁴pNPY, Trp^{24,31}pNPY, Ala³¹Pro³²pNPY, Cys³¹Pro³⁴pNPY, Leu³¹Pro³⁴pNPY, Phe³²Pro³⁴pNPY, Ala^{21,25}Pro³⁴pNPY, Pro¹¹Tyr¹³Pro¹⁴Pro³⁴pNPY, Ahx(9-22)pNPY, Ahx(9-17)pNPY, des-AA(10-20)-Cys^{7,21}Pro³⁴-pNPY, des-AA(10-17)-pNPY, des-AA(10-17)-Cys^{2,27}-pNPY, des-AA(10-17)-Ala^{7,21}-pNPY, des-AA(10-17)-Cys^{7,21}-pNPY, des-AA(10-17)-Glu⁷Lys²¹-pNPY, des-AA(10-17)Cys^{7,21}Pro³⁴pNPY, des-AA(10-17)Glu⁷Lys²¹Pro³⁴pNPY, des-AA(10-17)Cys^{7,21}Leu³¹Pro³⁴pNPY, des-AA(11-17)Cys^{7,21}Pro³⁴pNPY, Pro³⁴PYY, His³⁴PYY, Lys²⁵hPYY(3-36), Arg⁴hPYY(4-36), Gln⁴hPYY(4-36), Asn⁴hPYY(4-36), Lys²⁵hPYY(4-36), Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Tyr^{1,36}pPYY, Pro¹³Ala¹⁴hPYY, Leu³¹Pro³⁴PYY, FMS-PYY, FMS-PYY(3-36), Fmoc-PYY, Fmoc-PYY(3-36), FMS₂-PYY, FMS₂-PYY(3-36), Fmoc₂-PYY, Fmoc₂-PYY(3-36), hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-17)-pNPY, hPP(19-23)-pNPY, hPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, hPP(19-23)-His³⁴pNPY, rPP(19-23)-pNPY, rPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, rPP(19-23)-His³⁴pNPY, hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-17)-pNPY, hPP(1-17)-His³⁴pNPY, pNPY(1-7)-hPP, pNPY(1-7, 19-23)-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-hPP, cPP(1-7)-NPY(19-23)-His³⁴hPP, hPP(1-17)-His³⁴pNPY, hPP(19-23)-pNPY, hPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, hPP(19-23)-His³⁴pNPY, rPP(19-23)-pNPY, rPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, rPP(19-23)-His³⁴pNPY, pNPY(1-7)-hPP, pNPY(19-23)-hPP, pNPY(19-23)-Gln³⁴hPP, pNPY(19-23)-His³⁴hPP, pNPY(19-23)-Phe⁶Gln³⁴hPP, pNPY(19-23)-Phe⁶His³⁴hPP, pNPY(1-7, 19-23)-hPP, pNPY(1-7, 19-23)-Gln³⁴hPP, cPP(20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(21-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(22-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7)-Pro³⁴-pNPY, cPP(20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7, 20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-His³⁴hPP ni cPP(1-7)-gPP(19-23)-hPP.

En otra divulgación, dichos polipéptidos PPF de la divulgación tampoco incluyen: Thr²⁷hPYY(3-36), Ile³⁰hPYY(3-36), Ser³²hPYY(3-36), Lys³³hPYY(3-36), Asn³⁴hPYY(3-36), Lys³⁵hPYY(3-36), Thr³⁶hPYY(3-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(3-36), Lys²⁵Ser³²hPYY(3-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(3-36), Lys²⁵Asn³⁴hPYY(3-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(3-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(3-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(3-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(3-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(3-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(3-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(3-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(3-36), Gln²⁹Ser³²hPYY(3-36), Gln²⁹Leu³³hPYY(3-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(3-36), Gln²⁹Leu³⁵hPYY(3-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(3-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(3-36), Ile³⁰Asn³⁴hPYY(3-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(3-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ser³²hPYY(3-36), Val³⁰Lys³³hPYY(3-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(3-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(3-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(3-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Phe³⁶hPYY(3-36), Leu³¹Ser³²hPYY(3-36), Leu³¹Lys³³hPYY(3-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(3-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(3-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ser³²Lys³³hPYY(3-36), Ser³²Asn³⁴hPYY(3-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(3-36), Ser³²Thr³⁶hPYY(3-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(3-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(3-36), Lys³³Lys³⁵hPYY(3-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(3-36), Lys³³Phe³⁶hPYY(3-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(3-36), Asn³⁴Phe³⁶hPYY(3-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Lys³⁵Phe³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷hPYY(4-36), Phe²⁷hPYY(4-36), Ile²⁸hPYY(4-36), Val²⁸hPYY(4-36), Gln²⁹hPYY(4-36), Ile³⁰hPYY(4-36), Val³⁰hPYY(4-36), Ile³¹hPYY(4-36), Leu³¹hPYY(4-36), Ser³²hPYY(4-36), Lys³³hPYY(4-36), Asn³⁴hPYY(4-36), Lys³⁵hPYY(4-36), Thr³⁶hPYY(4-36), Phe³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Ser³²hPYY(4-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(4-36), Lys²⁵Asn³⁴hPYY(4-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(4-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(4-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(4-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(4-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(4-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Se³²hPYY(4-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(4-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(4-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(4-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Ser³²hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³³hPYY(4-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³⁵hPYY(4-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(4-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(4-36), Ile³⁰Asn³⁴hPYY(4-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(4-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Val³⁰Ser³²hPYY(4-36), Val³⁰Lys³³hPYY(4-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(4-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³¹Ser³²hPYY(4-36), Ile³¹Lys³³hPYY(4-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(4-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(4-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Lys³³hPYY(4-36), Leu³¹Ser³²hPYY(4-36), Val³¹Lys³³hPYY(4-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(4-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(4-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Ser³²Lys³³hPYY(4-36).

Ser³²Asn³⁴hPYY(4-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(4-36), Ser³²Thr³⁶hPYY(4-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(4-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(4-36),
 Lys³³Lys³⁵hPYY(4-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(4-36), Lys³³Phe³⁶hPYY(4-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(4-36),
 Asn³⁴Phe³⁶hPYY(4-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys³⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36),
 Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36),
 5 Leu³¹hPYY(5-36), Ser³²hPYY(5-36), Lys³³hPYY(5-36), Asn³⁴hPYY(5-36), Lys³⁵hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36),
 Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys³⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36),
 Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36),
 Lys²⁵Ser³²hPYY(5-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(5-36), Lys²⁵Asn³⁴hPYY(5-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36),
 Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36),
 10 Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(5-36),
 Thr²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36),
 Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36),
 Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(5-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(5-36),
 15 Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36),
 Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Lys³³hPYY(5-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³⁵hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36),
 Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(5-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(5-36),
 Ile³⁰Asn³⁴hPYY(5-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36),
 Val³⁰Ser³²hPYY(5-36), Val³⁰Lys³³hPYY(5-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(5-36), Val³⁰Lys³⁵hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36),
 Ile³¹Ser³²hPYY(5-36), Ile³¹Lys³³hPYY(5-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(5-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36),
 20 Leu³¹hPYY(5-36), Leu³¹Ser³²hPYY(5-36), Leu³¹Lys³³hPYY(5-36), Val³¹Lys³³hPYY(5-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(5-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(5-36),
 Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Ser³²Lys³³hPYY(5-36), Ser³²Asn³⁴hPYY(5-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(5-36),
 Ser³²Thr³⁶hPYY(5-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(5-36), Lys³³Lys³⁵hPYY(5-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(5-36),
 Lys³³Phe³⁶hPYY(5-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(5-36), Asn³⁴Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(5-36) ni Lys³⁵Phe³⁶hPYY(5-36).

En otra divulgación, los polipéptidos PPF de la divulgación no incluyen ningún resto de aminoácido artificial, y comprenden un motivo de cola C-terminal de hPYY. El motivo de cola C-terminal puede comprender los restos de aminoácidos 32-35 de hPYY, por ejemplo, Thr, Arg, Gln, Arg (SEC ID N° 351). En dicha divulgación, los polipéptidos PPF de la divulgación no incluyen ningún polipéptido PPF nativo (por ejemplo, NPY(1-36), NPY(3-36), PYY(1-36), PYY(3-36)), NPY(2-36), PYY(4-36), PYY(5-36)), (2-36)NPY, (2-36)PYY, Gln³⁴hPP, Ile³¹Gln³⁴PP, Ala¹NPY, Tyr¹NPY, Ala²NPY, Leu²NPY, Phe²NPY, His²NPY, Ala³NPY, Ala⁴NPY, Ala⁶NPY, Tyr⁷pNPY, Ala⁷NPY, Ala⁹NPY, Ala¹⁰NPY, Ala¹¹NPY, Gly¹²NPY, Ala¹³NPY, Gly¹⁴NPY, Ala¹⁵NPY, Ala¹⁶NPY, Ala¹⁷NPY, Gly¹⁸NPY, Ala¹⁹NPY, Lys¹⁹NPY, Ala²⁰NPY, Ala²¹NPY, Ala²²NPY, Gly²³NPY, Ala²⁴NPY, Trp²⁴pNPY, Ala²⁵NPY, Lys²⁵NPY, Ala²⁶NPY, Ala²⁷NPY, Phe²⁷NPY, Ala²⁸NPY, Ala²⁹NPY, Gln²⁹NPY, Ala³⁰NPY, Phe³⁰NPY, Ala³¹NPY, Trp³¹pNPY, Ala³⁶NPY, Phe³⁶NPY, His³⁶NPY, Ahx(9-22)pNPY, Ahx(9-17)pNPY, des-AA(10-17)-pNPY, des-AA(10-17)-Cys^{2,27}-pNPY, des-AA(10-17)-Ala^{7,21}-pNPY, des-AA(10-17)-Cys^{7,21}-pNPY, des-AA(10-17)-Glu⁷Lys²¹-pNPY, Lys²⁵hPYY(5-36), Arg⁴hPYY(4-36), Gln⁴hPYY(4-36), Asn⁴hPYY(4-36), Lys²⁵hPYY(4-36), Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Tyr^{1,36}pPYY, Pro¹³Ala¹⁴hPYY, FMS-PYY, FMS-PYY(3-36), Fmoc-PYY, Fmoc-PYY(3-36), FMS₂-PYY, FMS₂-PYY(3-36), Fmoc₂-PYY, Fmoc₂-PYY(3-36), hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-17)-pNPY, hPP(19-23)-pNPY, rPP(19-23)-pNPY, hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-17)-pNPY, hPP(19-23)-pNPY, rPP(19-23)-pNPY, pNPY(19-23)-Gln³⁴hPP, pNPY(19-23)-Phe⁶Gln³⁴hPP o pNPY(1-7,19-23)-Gln³⁴hPP.

En otro aspecto, dichos polipéptidos PPF de la divulgación que comprenden un motivo de cola C-terminal de hPYY tampoco incluyen: Thr²⁷hPYY(3-36), Ile³⁰hPYY(3-36), Thr³⁶hPYY(3-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(3-36), Lys²⁵Asn²⁴hPYY(3-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(3-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(3-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Phe³⁶hPYY(3-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷hPYY(4-36), Phe²⁷hPYY(4-36), Ile²⁸hPYY(4-36), Val²⁸hPYY(4-36), Gln²⁹hPYY(4-36), Ile³⁰hPYY(4-36), Val³⁰hPYY(4-36), Ile³¹hPYY(4-36), Leu³¹hPYY(4-36), Thr³⁶hPYY(4-36), Phe³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36), Leu³¹hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36), Phe³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(5-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(5-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36), Leu³¹hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36), Phe³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(5-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(5-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36), Leu³¹hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36), Phe³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(5-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(5-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²

Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Ile³⁰hPYY(5-36), Leu³¹Leu³⁰hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36).

5 En otra divulgación más, los polipéptidos PPF de la divulgación no incluyen aquellos polipéptidos relacionados con PPF desvelados en los documentos WO 03/026591 y WO 03/057235.

10 En otra divulgación, los polipéptidos de la divulgación son de al menos 34 aminoácidos de longitud. En otras divulgaciones, los polipéptidos PPF pueden ser de al menos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 o 33 aminoácidos de longitud. Además, en una divulgación, los polipéptidos de la divulgación incluyen únicamente restos de aminoácidos L naturales y/o restos de aminoácidos L naturales modificados. De forma alternativa, en otra divulgación, los polipéptidos de la divulgación no incluyen restos de aminoácidos artificiales.

15 En otra divulgación más, los polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 60 %, 65 %, 70 %, 80 % o 90 % de identidad de secuencia con respecto a un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud de PYY(3-36). Dichos polipéptidos PPF de la divulgación también pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un PP nativo. En otra divulgación más, dichos polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto un NPY nativo.

20 Más concretamente, en un aspecto, la presente divulgación se refiere a nuevos polipéptidos PPF que comprenden al menos dos motivos de PPF, en los que los al menos dos motivos de PPF incluyen al menos el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal, y el polipéptido PPF no incluye ningún resto de aminoácido artificial. Dichos polipéptidos PPF de la divulgación presentarán al menos una identidad de secuencia del 50 % con respecto a un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud del PYY(3-36). En algunas divulgaciones, dichos polipéptidos PPF tienen al menos 34 restos de aminoácido. En algunas divulgaciones, dichos polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud del PYY(3-36). Dichos polipéptidos PPF de la divulgación también pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un PP nativo. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF pueden comprender no más de 10, no más de 5, no más de 3, no más de 2 o no más de 1 sustituciones de aminoácidos. En otra divulgación más, dichos polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un NPY nativo.

25 En otro aspecto, los polipéptidos PPF de la divulgación incluyen polipéptidos análogos de PYY. En otro aspecto más de la divulgación, los polipéptidos PPF de la divulgación incluyen polipéptidos PPF quiméricos que comprenden un fragmento de un polipéptido PP, PYY o NPY enlazado covalentemente a al menos un fragmento adicional de un polipéptido PP, PYY o NPY, en los que cada fragmento de PP, PYY o NPY incluye un motivo de PPF. Dichos polipéptidos análogos de PPF y polipéptidos quiméricos PPF de la divulgación presentarán al menos 50 % de identidad de secuencia con respecto a un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud del PYY(3-36). En algunas divulgaciones, dichos polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un PYY(3-36) nativo a lo largo de toda la longitud del PYY(3-36). Los polipéptidos PPF de la divulgación también pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un PP nativo. En otra divulgación más, los polipéptidos PPF de la divulgación pueden presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con respecto a un NPY nativo. En ciertas divulgaciones, los polipéptidos PPF deseables pueden no incluir fragmentos de PP N-terminales en combinación con fragmentos de NPY C-terminales.

30 Los polipéptidos PPF útiles en la divulgación pueden tener una actividad PPF superior o inferior a la de los compuestos nativos para una actividad en particular. Así pues, por ejemplo, los agonistas de PYY pueden tener 3, 5, 10, 50, 100, 500, 1.000 veces o más actividad que el PYY nativo. Por otra parte, si bien es deseable usar un agonista de PYY que tenga actividad similar o superior a la del PYY nativo, el experto habitual en la materia entendería que los agonistas que tuvieran menos actividad que PYY nativo también serían útiles en la presente divulgación. Dichos agonistas, por ejemplo, pueden tener cualquier valor seleccionado entre 2, 5, 10, 15 o 20 veces menor actividad que PYY nativo, pero poseer otras características deseables, por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, facilidad de fabricación o formulación, o menos efectos secundarios. En algunas divulgaciones, un polipéptido PPF útil en la divulgación puede ser un antagonista de PYY.

En las patentes de EE.UU. N° 5.574.010, WO04/089279, WO 04/066966, WO 03/057235, WO 03/026591, WO 98/20885, WO 94/22467, se describen ejemplos de agonistas de PYY, más particularmente agonistas o análogos de agonistas de análogos de PYY (análogos y derivados de PYY). Otros agonistas de análogos de PYY se describen en Balasubramaniam *et al.*, *Pept Res* 1(1):32-5, 1998, Balasubramaniam *et al.*, *Peptides* 14: 1011-1016, 1993, Boublik *et al.*, *J. Med. Chem* 32: 597-601, 1989, Liu *et al.*, *J. Gastrointest Surg* 5(2):147-52, 2001, Gehlert *et al.*, *Proc Soc Exp Biol Med*, 218:7-22, 1998, Sheikh *et al.*, *Am J Physiol*. 261:G701-15, 1991, Potter *et al.*, *Eur J Pharmacol* 267(3): 253-362, 1994, Lebon *et al.*, *J. Med. Chem* 38:1150-57, 1995, Fournier *et al.*, *Mol Pharmacol* 45(1):93-101, 1994, Kirby *et al.*, *J. Med Chem* 38:4579-86, 1995, Beck *et al.*, *FEBS Letters* 244(1): 119-122, 1989, Rist *et al.*, *Eur J Biochemistry* 247: 1019-1028, 1997, Soll *et al.*, *Eur J Biochem* 268 (10): 2828-37, 2001, Cabrele *et al.*, *J Pept Sci* 6(3): 97-122, 2000, Balasubramaniam *et al.*, *J Med Chem* 43: 3420-3427, 2000, Kirby *et al.*, *J Med Chem* 36:3802-08, 1993, Grundemar *et al.*, *Regulatory Peptides* 62:131-136, 1996, Feinstein *et al.* *J Med Chem* 35:2836-2843, 1992, Cox *et al.* *Regulatory Peptides* 75-76: 3-8, 1998, Cabrele *et al.*, *Peptides* 22: 365-378, 2001, Keire *et al.* *Biochemistry* 39: 9935-9942, 2000, Keire *et al.* *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279: G126-G131, 2000.

PYY, NPY, PP constituyen una familia de péptidos amidados C-terminalmente que participan en la regulación de la función gastrointestinal, la presión arterial y el comportamiento de la alimentación. Sin pretender quedar limitados por la teoría, la capacidad de estos péptidos para unirse selectivamente y activar los subtipos de receptores Y se cree que depende en gran medida de una estructura estable en solución, incluyendo el denominado "pliegue de PP". La Tabla 1 (que figura a continuación) muestra las potencias de los ligandos de la familia de los PP en los receptores conocidos y el orden de rango de las potencias de diversos ligandos.

Tabla 1 Resumen de la farmacología de los receptores para la familia de receptores de PP

RECEPTORES	FARMACOLOGÍA	REFERENCIA
Inhibición de la ingesta de alimentos (periférica)	PYY(3-36) ≥ PYY >> NPY, NPY(3-36), PP, Ac-PYY(22-36)	
Vaciado gástrico	PYY(3-36) ≥ PYY >> NPY, NPY(3-36) , PP, Ac-PYY(22-36)	
Estimulación de la ingesta de alimentos (central)	PYY ≥ PYY(3-36) = NPY = NPY(3-36) > PP	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999
Y1	NPY = PYY > NPY(3-36) = PYY(3-36) = PP	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999; Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998; documento US 5.968.819
Y2	NPY = PYY = PYY(3-36) = NPY(3-36) >> PP	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999; Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998; documento US 5.968.819
Y3	NPY > PP > PYY	Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998.
Y4	PP > PYY > NPY > PYY(3-36) = NPY(3-36)	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999; Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998; documento US 5.968.819
Y5	NPY = PYY ≥ PP ≥ PYY(3-36) = NPY(3-36)	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999; Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998; documento 5.968.819
Y6	NPY = PYY ≥ NPY(3-36) > PP	Iyengar <i>et al.</i> , <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> 289: 1031-40, 1999; Gehlert, <i>Proc. Soc. Exp. Biol. Med.</i> 218: 7-22, 1998; Michel <i>et al.</i> , <i>Pharmacol. Rev.</i> 50: 143-50, 1998; documento US 5.968.819
(Y7)	PYY > NPY >> PYY(3-36) = PP	Yang <i>et al.</i> , <i>Br. J. Pharmacol.</i> 123: 1549-54, 1998
(Y7)	PYY(3-36) ≥ PYY > NPY >> PP	Haynes <i>et al.</i> , <i>Br. J. Pharmacol.</i> 122: 1530-6, 1997
(Y7)	PYY >> NPY = PYY(3-36) = PP	Kawakubo <i>et al.</i> , <i>Brain Res.</i> 854: 30-4, 2000

La investigación ha sugerido que las diferencias en las afinidades de unión de los receptores Y se correlacionan con diferencias estructurales secundarias y terciarias. Véase, por ejemplo, Keire *et al.*, *Biochemistry* 2000, 39, 9935-9942. El PYY porcino nativo se ha caracterizado como aquel que incluye dos segmentos helicoidales C-terminales de los restos 17 a 22 y 25 a 33 separados por una curva en los restos 23, 24 y 25, un giro en torno a los restos 12-

14 y el extremo N doblado cerca de los restos 30 y 31. Además, el PYY porcino de longitud completa se ha caracterizado como aquel que incluye el pliegue de PP, estabilizado por interacciones hidrófobas entre los restos de los extremos N y C. Véase *id.*

5 Por "PP" se entiende un polipéptido peptídico pancreático obtenido o derivado de cualquier especie. Por lo tanto, el término "PP" incluye tanto el péptido de 36 aminoácidos humano de longitud completa expuesto en SEC ID N° 1, como las variaciones del PP entre las especies, incluyendo, por ejemplo, el PP murino, de hámster, de pollo, bovino, de rata y canino. En este sentido, "PP", "PP de tipo silvestre" y "PP nativo", es decir, PP sin modificar, se usan indistintamente.

10 Por "NPY" se entiende un polipéptido Y neuropeptídico obtenido o derivado de cualquier especie. Por lo tanto, el término "NPY" incluye tanto el péptido de 36 aminoácidos humano de longitud completa expuesto en SEC ID N° 4, como las variaciones del NPY entre las especies, incluyendo, por ejemplo, el NPY murino, de hámster, de pollo, bovino, de rata y canino. En este sentido, "NPY", "NPY de tipo silvestre" y "NPY nativo", es decir, NPY sin modificar, se usan indistintamente.

15 Por "PYY" se entiende un polipéptido YY peptídico obtenido o derivado de cualquier especie. Por lo tanto, el término "PYY" incluye tanto el péptido de 36 aminoácidos humano de longitud completa expuesto en SEC ID N° 2, como las variaciones del PYY entre las especies, incluyendo, por ejemplo, el PYY murino, de hámster, de pollo, bovino, de rata y canino. En este sentido, "PYY", "PYY de tipo silvestre" y "PYY nativo", es decir, PYY sin modificar, se usan indistintamente. En el contexto de la presente invención, todas las modificaciones descritas con referencia a los polipéptidos análogos de PYY de la presente invención se basan en la secuencia de 36 aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2).

25 Por "agonista de PP", "agonista de PYY" o "agonista de NPY" se entiende un compuesto que provoca una actividad biológica de PP, PYY o NPY humano nativo, respectivamente. En algunas realizaciones, los términos se refieren a un compuesto que provoca un efecto biológico en la reducción de la disponibilidad de nutrientes similar al de PP, PYY o NPY humanos nativos, por ejemplo, un compuesto (1) que tiene actividad en los ensayos de ingesta de alimentos, vaciado gástrico, secreción pancreática o pérdida de peso similar a PP, PYY o NPY humanos nativos, y/o (2) que se une específicamente en un ensayo de receptor Y o en un ensayo de unión competitiva con PP, PYY, PYY(3-36) o NPY marcados de ciertos tejidos que tienen una abundancia de receptores Y, incluyendo, por ejemplo, el área postrema. En algunas realizaciones, el agonista no es PP, PYY, PYY(3-36) y/o NPY. En algunas realizaciones, los agonistas se unirán en dichos ensayos con una afinidad superior a 1 μ M. En algunas realizaciones, los agonistas se unirán en dichos ensayos con una afinidad superior a 1-5 nM. Dichos agonistas pueden comprender un polipéptido que tenga un motivo de PPF, un fragmento activo de PP, PYY o NPY, o una molécula química pequeña.

40 PYY, PYY(3-36) o los agonistas de los mismos se pueden modificar en el extremo N, el extremo C y/o a lo largo de su longitud para modificar otras características según la disponibilidad de la técnica. Las inserciones, extensiones o sustituciones como las descritas anteriormente pueden ser con otros aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos, peptidomiméticos u otros compuestos químicos. Los polipéptidos análogos de la invención se pueden derivatizar mediante modificaciones químicas tales como amidación, glucosilación, acilación, sulfatación, fosforilación, acetilación y ciclación. Dichas modificaciones químicas se pueden obtener a través de metodologías químicas o bioquímicas, así como a través de procesos *in vivo*, o cualquier combinación de los mismos. Los derivados de los polipéptidos análogos de la invención también pueden incluir la conjugación con uno o más polímeros o moléculas sustituyentes de molécula pequeña. Un tipo de conjugación con polímeros es el enlace o la unión de polímeros de polietilenglicol ("PEG"), poliaminoácidos (por ejemplo, poli-his, poli-arg, poli-lys; etc.) y/o cadenas de ácidos grasos de varias longitudes con el extremo N o C o cadenas laterales de restos de aminoácidos de un polipéptido análogo. Los sustituyentes de molécula pequeña incluyen alquilos cortos y alquilos limitados (por ejemplo, ramificados, cíclicos, condensados, de adamantilo) y grupos aromáticos.

55 La expresión "reducción de la disponibilidad de nutrientes" pretende incluir cualquier medio mediante el cual el organismo reduce los nutrientes disponibles para almacenarlos en forma de grasa. La reducción de la disponibilidad de nutrientes puede ser por medios que incluyen, pero sin limitación, la reducción del apetito, el aumento de la sensación de saciedad, afectar a la elección de los alimentos/aversión a sabores, aumento del metabolismo y/o reducción o inhibición de la absorción de los alimentos. Los mecanismos ilustrativos que pueden verse afectados incluyen el retraso del vaciado gástrico o la reducción de la absorción de los alimentos en los intestinos.

60 La expresión "aumento de la disponibilidad de nutrientes" pretende incluir cualquier medio mediante el cual el organismo aumenta los nutrientes disponibles para almacenarlos en forma de grasa. El aumento de la disponibilidad de nutrientes puede ser por medios que incluyen, pero sin limitación, el aumento del apetito, la reducción de la sensación de saciedad, afectar a la selección de alimentos, la reducción de la aversión a sabores, la reducción del metabolismo y/o el aumento de la absorción de alimentos. Los mecanismos ilustrativos que pueden verse afectados incluyen la reducción de la hipomotilidad gástrica o el aumento de la absorción de los alimentos en los intestinos.

65

5 En cuanto a los métodos de reducción de la disponibilidad de nutrientes, como se usa en el presente documento, un "sujeto que lo necesita" incluye sujetos que tienen sobrepeso o son obesos o tienen obesidad mórbida, o desean perder peso. Además, los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa o que tienen alguna forma de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo 1, 2 o gestacional) se pueden beneficiar de estos métodos para reducir la disponibilidad de los nutrientes.

En cuanto a los métodos de aumento de la disponibilidad de nutrientes, como se usa en el presente documento, un "sujeto que lo necesita" incluye los sujetos que tienen bajo peso o desean aumentar de peso.

10 El término "sujeto" pretende incluir cualquier animal, incluyendo seres humanos, primates y otros mamíferos, incluyendo ratas, ratones, animales domésticos tales como gatos, perros, animales de granja tales como caballos, vacas, cerdos, ovejas y cabras, así como pollos, pavos y cualquier otro animal de valor comercial o de compañía para el que puede interesar el peso corporal o la modificación de la composición corporal.

15 Como se usa en el presente documento, el término "dieta" pretende incluir cualquier medio por el cual un sujeto tiene una ingesta calórica reducida con respecto a su ingesta calórica antes de comenzar la dieta. Los ejemplos de la dieta pueden incluir, pero sin limitación, la reducción de la cantidad total de alimentos consumidos en general, la reducción del consumo de una cualquiera o más de entre proteínas, hidratos de carbono o componentes de grasa de la dieta, o la reducción de la proporción de grasa con respecto a la proporción de hidratos de carbono y/o
20 proteínas de la dieta

Por "tasa metabólica" se entiende la cantidad de energía liberada/gastada por unidad de tiempo. El metabolismo por unidad de tiempo se puede calcular mediante el consumo de alimentos, la energía liberada en forma de calor o el oxígeno usado en los procesos metabólicos. En general, es deseable tener una mayor tasa metabólica cuando se
25 desee perder peso. Por ejemplo, una persona con una alta tasa metabólica puede ser capaz de gastar más energía (por ejemplo, el cuerpo quema más calorías) al realizar una actividad que una persona con una baja tasa metabólica para esa actividad.

30 Como se usa en el presente documento, "masa magra" o "masa corporal magra" se refiere a los músculos y los huesos. La masa corporal magra no indica necesariamente la masa libre de grasa. La masa corporal magra contiene un pequeño porcentaje de grasa (aproximadamente del 3 %) dentro del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), médula ósea y órganos internos. La masa corporal magra se mide en términos de densidad. Los métodos de medición de la masa grasa y la masa magra incluyen, pero sin limitación, peso bajo el agua, pletismografía por desplazamiento de aire, radiografía, exploraciones DEXA, imágenes por resonancia magnética (IMR), exploraciones
35 por tomografía computarizada (TC), calorimétrica de bomba adiabática. En algunas realizaciones, la composición corporal se mide antes y después del tratamiento usando una máquina de RMN para roedores (EchoMRI-700™). Se disponen los animales en un tubo de restricción y se colocan bajo RMN durante 2 minutos, y se cuantifica la cantidad de grasa y de masa magra, en gramos. En algunas realizaciones, se analiza la composición corporal (masa magra, masa grasa) para cada animal usando un instrumento de absorciometría de rayos X de energía doble
40 (DEXA) según las instrucciones del fabricante (Lunar PxiMus, GE Imaging System). En algunas realizaciones, se mide la masa grasa y la masa magra usando peso bajo el agua. En algunas realizaciones, la composición corporal se mide usando RMI. En algunas realizaciones, la composición corporal se mide usando una tomografía computarizada. En algunas realizaciones, la composición corporal se mide usando bomba calorimétrica adiabática. En algunas realizaciones, la composición corporal se mide usando rayos x. En algunas realizaciones, la composición
45 corporal se mide usando un pletismógrafo de desplazamiento de aire. En algunas realizaciones, en el momento de la eutanasia de los sujetos animales, se extraen y se pesan las capas de grasa retroperitoneal y mesentérica, marcadores de la adiposidad visceral.

50 Por "distribución de la grasa" se entiende la ubicación de los depósitos de grasa en el cuerpo. Dichas ubicaciones de deposición de grasa incluyen, por ejemplo, los depósitos de grasa subcutáneos, viscerales y ectópicos.

Por "grasa subcutánea" se entiende el depósito de lípidos que hay justo debajo de la superficie de la piel. La cantidad de grasa subcutánea de un sujeto se puede medir usando cualquier método disponible para la medición de la grasa subcutánea. Los métodos de medición de la grasa subcutánea son conocidos en la técnica, por ejemplo, los
55 descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.530.586.

Por "grasa visceral" se entiende el depósito de grasa en forma de tejido adiposo intraabdominal. La grasa visceral rodea los órganos vitales y puede ser metabolizada por el hígado para producir colesterol en la sangre. La grasa visceral se ha asociado con un mayor riesgo de padecer afecciones tales como el síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.
60

Por "almacenamiento de grasa ectópica" se entiende depósitos de lípidos dentro y alrededor de tejidos y órganos que constituyen la masa corporal magra (por ejemplo, músculo esquelético, corazón, hígado, páncreas, riñones, vasos sanguíneos). En general, el almacenamiento de grasa ectópica es una acumulación de lípidos fuera de los depósitos de tejido adiposo clásicos del organismo.
65

Como se usa en el presente documento y se conoce bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. "Tratar" o "paliar" una enfermedad, un trastorno, o una afección significa que el grado y/o las manifestaciones clínicas no deseadas de una afección, de un trastorno o de un estado patológico se reducen y/o se ralentiza o se alarga el curso temporal de la progresión, en comparación con la ausencia de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, en el tratamiento de la obesidad, una reducción del peso corporal, por ejemplo, una reducción del al menos 5 % del peso corporal, es un ejemplo de un resultado de tratamiento deseable. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio o la mejora de uno o más síntomas, la reducción del grado de la enfermedad, la estabilización (es decir, el no empeoramiento) de la enfermedad, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o la paliación del estado patológico y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Además, el tratamiento no se produce necesariamente mediante la administración de una dosis, sino que a menudo se produce tras la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz, una cantidad suficiente para paliar o una cantidad suficiente para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección se puede administrar en una o más administraciones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del polipéptido PPF de la composición que generará la respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un sujeto o un ser humano que se está buscando por parte del sujeto, investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que se está tratando. Los nuevos usos de los polipéptidos PPF de la presente invención son para trastornos conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" significa la cantidad de los compuestos activos de la composición que generará la respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un sujeto o un ser humano que se esté buscando por parte del sujeto, investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, para prevenir la aparición de la obesidad, o de un trastorno, una afección o una enfermedad relacionada con la obesidad en sujetos con riesgo de padecer obesidad, o el trastorno, la afección o la enfermedad relacionada con la obesidad.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular de "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que se indique o esté claro por el contexto de otra manera. Por ejemplo, como será evidente a partir del contexto, "un" agonista de PYY puede incluir uno o más agonistas de PYY

Por "aminoácido" y "resto de aminoácido" se entiende aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales y aminoácidos modificados. A menos que se indique lo contrario, cualquier referencia a un aminoácido, en general o en concreto por su nombre, incluye una referencia a los estereoisómeros L y D si su estructura permite dichas formas estereoisoméricas. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). Los aminoácidos artificiales incluyen, pero sin limitación, homolisina, homoarginina, ácido azetidincarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, β -alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, butilglicina terciaria, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina, homoprolina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilpentilglicina, N-metilvalina, naftalanina, norvalina, norleucina, ornitina, pentilglicina, ácido piperídico, tioprolina, sarcosina y citrulina. Otros aminoácidos artificiales adicionales incluyen restos de aminoácidos modificados que están bloqueados químicamente, reversible o irreversiblemente, o modificados químicamente en su grupo amino N-terminal o sus grupos de cadena lateral, como, por ejemplo, aminoácidos D y L N-metilados o restos en los que grupos funcionales de la cadena lateral se hayan modificado químicamente a otro grupo funcional. Por ejemplo, los aminoácidos modificados incluyen sulfóxido de metionina; sulfona de metionina; ácido aspártico (β -metiléster), un aminoácido modificado de ácido aspártico; N-etilglicina, un aminoácido modificado de glicina; o carboxamida de alanina, un aminoácido modificado de alanina. Restos adicionales se describen en Sandberg *et al*, *J Med. Chem.* 41: 2481-91, 1998.

Por "Ahx" se entiende ácido 6-amino-hexanoico.

Ciertas secuencias humanas de péptidos en el PPF son las siguientes (en código de aminoácidos de una letra convencional):

PP: APLEPVYPGD NATPEQMAQY AADLRRYINM LTRPRY (SEC ID N° 1)
 PYY: YPIKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY (SEC ID N° 2)
 PYY(3-36): IKPEAPGE DASPEELNRY YASLRHYLNL VTRQRY (SEC ID N° 3)
 NPY: YPSKPDNPGE DAPAEDMARY YSALRHYINL ITRQRY (SEC ID N° 4)

Los homólogos de especie de PYY humano incluyen aquellas secuencias de aminoácidos de SEC ID N° 7-29.

Como se ha mencionado anteriormente, estos péptidos se amidan C-terminalmente cuando se expresan fisiológicamente, pero no es necesario a efectos de la presente invención. En otras palabras, el extremo C de estos péptidos, así como los polipéptidos PPF de la presente invención, pueden tener un grupo -OH o -NH₂ libre. Estos péptidos también pueden tener otras modificaciones posteriores a la traducción. El experto en la materia apreciará que los polipéptidos PPF de la presente invención también pueden construirse con un resto de metionina N-terminal.

Los polipéptidos PPF de la divulgación incluyen los polipéptidos PPF de Fórmula (I) (SEC ID N° 30):

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Pro Xaa₆ Xaa₇ Pro Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈ Xaa₂₉ Xaa₃₀
 Xaa₃₁, Thr Arg Gln Arg Xaa₃₆;

en la que:

Xaa₁ es Tyr, Ala, Phe, Trp o está ausente;
 Xaa₂ es Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxipro o está ausente;
 Xaa₃ es Ile, Ala, NorVal, Val, Leu, Pro, Ser, Thr o está ausente;
 Xaa₄ es Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homo-Arg, Glu, Asp o está ausente;
 Xaa₆ es Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₇ es Ala, Asn, His, Ser o Tyr;
 Xaa₉ es Gly, Ala Ser, sarcosina, Pro o Aib;
 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₁ es Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₂ es Ala o d-Ala;
 Xaa₁₃ es Ser, Ala, Thr, Pro o homoSer;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala, homo-Pro, hidroxipro, Aib o Gly;
 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₆ es Glu, Ala, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₁₇ es Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o NorVal;
 Xaa₁₈ es Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr;
 Xaa₁₉ es Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Met, Phe o Leu;
 Xaa₂₂ es Ala, Ser, Thr o d-Ala;
 Xaa₂₃ es Ser, Ala, Asp, Thr o homoSer;
 Xaa₂₅ es Arg, homoArg, Lys, homoLys, Orn o Cit;
 Xaa₂₆ es His, Ala, Arg, homoArg, homoLys, Orn o Cit;
 Xaa₂₇ es Tyr o Phe;
 Xaa₂₈ es Leu, Ile, Val o Ala;
 Xaa₂₉ es Asn o Gln;
 Xaa₃₀ es Leu, Ala, NorVal, Val, Ile o Met;
 Xaa₃₁ es Ala, Val, Ile o Leu; y
 Xaa₃₆ es Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe;

con la condición de que dicho polipéptido PPF no sea un polipéptido PPF nativo, NPY(2-36), NPY(4-36), PYY(2-36), PYY(4-36), PP(2-36), PP(4-36), Ala¹NPY, Ala³NPY, Ala⁴NPY, Ala⁶NPY, Ala⁷NPY, Tyr⁷pNPY, Ala⁹NPY, Ala¹⁰NPY, Ala¹¹NPY, Ala¹³NPY, Gly¹⁴NPY, Ala¹⁵NPY, Ala¹⁶NPY, Ala¹⁷NPY, Ala¹⁹NPY, Lys¹⁹NPY, Ala²¹NPY, Ala²²NPY, Lys²⁵NPY, Ala²⁶NPY, Phe²⁷NPY, Ala²⁸NPY, Gln²⁹NPY, Ala³⁰NPY, Ala³¹NPY, Phe³⁶NPY, His³⁶NPY, Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Pro¹³Ala¹⁴hPYY, hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-17)-pNPY, Tyr¹NPY, Ala⁷NPY o hPP(19-23)-pNPY.

En otra divulgación, los polipéptidos PPF de Fórmula I tampoco incluyen: Phe²⁷hPYY(3-36), Ile²⁸hPYY(3-36), Val²⁸hPYY(3-36), Gln²⁹hPYY(3-36), Val³⁰hPYY(3-36), Ile³¹hPYY(3-36), Leu³¹hPYY(3-36), Phe³⁶hPYY(3-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(3-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(3-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(3-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(3-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(3-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(3-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(3-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(3-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(3-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(3-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(3-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(3-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(3-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(3-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(3-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(3-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(3-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(3-36) ni Leu³¹Phe³⁶hPYY(3-36).

Como el experto en la materia reconocerá, los polipéptidos de Fórmula I pueden estar en la forma de ácido libre, o pueden estar amidados C-terminalmente.

1. Polipéptidos análogos de PYY de la presente divulgación

Los polipéptidos análogos de PYY de la presente divulgación incluirán, en general, al menos dos motivos de PPF incluyendo el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal, y, en general conservarán, al menos en parte, una actividad biológica de PYY humano nativo, por ejemplo, los polipéptidos análogos de PYY de la presente divulgación, en general, serán agonistas de PYY. Por otra parte, el polipéptido análogo de PYY tendrá al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con PYY(3-36). En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la presente divulgación presentarán actividad PYY en el tratamiento y la prevención de afecciones y trastornos metabólicos.

En una divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen ningún resto de aminoácido artificial, y además con la condición de que los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen polipéptidos PYY nativos ni 1-4 eliminaciones N-terminales de los mismos (por ejemplo, PYY(1-36), PYY(2-36), PYY(3-36)), PYY(4-36)). En algunas realizaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la invención no incluyen: Pro³⁴PYY, His³⁴PYY, Lys²⁵hPYY(5-36), Arg⁴hPYY(4-36), Gln⁴hPYY(4-36), Asn⁴hPYY(4-36), Lys²⁵hPYY(4-36), Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Tyr¹³⁶pPYY, Pro¹³Ala¹⁴hPYY, Leu³¹Pro³⁴PYY, FMS-PYY, FMS-PYY(3-36), Fmoc-PYY, Fmoc-PYY(3-36), FMS₂-PYY, FMS₂-PYY(3-36), Fmoc₂-PYY o Fmoc₂-PYY(3-36).

En otra divulgación, dichos polipéptidos análogos de PYY de la divulgación tampoco incluyen: Thr²⁷hPYY(3-36), Ile³⁰hPYY(3-36), Ser³²hPYY(3-36), Lys³³hPYY(3-36), Asn³⁴hPYY(3-36), Lys³⁵hPYY(3-36), Thr³⁶hPYY(3-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(3-36), Lys²⁵Ser³²hPYY(3-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(3-36), Lys²⁵Asn²⁴hPYY(3-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(3-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(3-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(3-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(3-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(3-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(3-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(3-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(3-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(3-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(3-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(3-36), Gln²⁹Ser³²hPYY(3-36), Gln²⁹Leu³³hPYY(3-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(3-36), Gln²⁹Lys³⁵hPYY(3-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(3-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(3-36), Ile³⁰Asn³⁴hPYY(3-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(3-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ser³²hPYY(3-36), Val³⁰Lys³³hPYY(3-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(3-36), Val³⁰Lys³⁵hPYY(3-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Ser³²hPYY(3-36), Ile³¹Lys³³hPYY(3-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(3-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(3-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Phe³⁶hPYY(3-36), Leu³¹Ser³²hPYY(3-36), Leu³¹Lys³³hPYY(3-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(3-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(3-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ser³²Lys³³hPYY(3-36), Ser³²Asn³⁴hPYY(3-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(3-36), Ser³²Thr³⁶hPYY(3-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(3-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(3-36), Lys³³Lys³⁵hPYY(3-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(3-36), Lys³³Phe³⁶hPYY(3-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(3-36), Asn³⁴Phe³⁶hPYY(3-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Lys³⁵SPhe³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷hPYY(4-36), Phe²⁷hPYY(4-36), Ile²⁸hPYY(4-36), Val²⁸hPYY(4-36), Gln²⁹hPYY(4-36), Ile³⁰hPYY(4-36), Val³⁰hPYY(4-36), Ile³¹hPYY(4-36), Leu³¹hPYY(4-36), Ser³²hPYY(4-36), Lys³³hPYY(4-36), Asn³⁴hPYY(4-36), Lys³⁵hPYY(4-36), Thr³⁶hPYY(4-36), Phe³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Ser³²hPYY(4-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(4-36), Lys²⁵Asn³⁴hPYY(4-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(4-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(4-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(4-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(4-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(4-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(4-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(4-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(4-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(4-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Ser³²hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³³hPYY(4-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(4-36), Gln²⁹Lys³⁵hPYY(4-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(4-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(4-36), Ile³⁰Asn³⁴hPYY(4-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(4-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Val³⁰Lys³³hPYY(4-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(4-36), Val³⁰Lys³⁵hPYY(4-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³¹Ser³²hPYY(4-36), Ile³¹Lys³³hPYY(4-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(4-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(4-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(4-36), Leu³¹Ser³²hPYY(4-36), Val³¹Lys³³hPYY(4-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(4-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(4-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Ser³²Lys³³hPYY(4-36), Ser³²Asn³⁴hPYY(4-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(4-36), Ser³²Thr³⁶hPYY(4-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(4-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(4-36), Lys³³Lys³⁵hPYY(4-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(4-36), Lys³³Phe³⁶hPYY(4-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(4-36), Asn³⁴Phe³⁶hPYY(4-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys³⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36), Leu³¹hPYY(5-36), Ser³²hPYY(5-36), Lys³³hPYY(5-36), Asn³⁴hPYY(5-36), Lys³⁵hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36), Phe³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Ser³²hPYY(5-36), Lys²⁵Lys³³hPYY(5-36), Lys²⁵Asn³⁴hPYY(5-36), Lys²⁵Lys³⁵hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Ser³²hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³³hPYY(5-36), Thr²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Thr²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36),

5 Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Ser³²hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³³hPYY(5-36), Phe²⁷Asn³⁴hPYY(5-36), Phe²⁷Lys³⁵hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Ser³²hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³³hPYY(5-36), Gln²⁹Asn³⁴hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³⁵hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Ser³²hPYY(5-36), Ile³⁰Lys³³hPYY(5-36), Ile³⁰Asn³⁴hPYY(5-36), Ile³⁰Lys³⁵hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Ser³²hPYY(5-36), Val³⁰Lys³³hPYY(5-36), Val³⁰Asn³⁴hPYY(5-36), Val³⁰Lys³⁵hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Ser³²hPYY(5-36), Ile³¹Lys³³hPYY(5-36), Ile³¹Asn³⁴hPYY(5-36), Ile³¹Lys³⁵hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Ser³²hPYY(5-36), Val³¹Lys³³hPYY(5-36), Leu³¹Asn³⁴hPYY(5-36), Leu³¹Lys³⁵hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Ser³²Lys³³hPYY(5-36), Ser³²Asn³⁴hPYY(5-36), Ser³²Lys³⁵hPYY(5-36), Ser³²Thr³⁶hPYY(5-36), Ser³²Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³³Asn³⁴hPYY(5-36), Lys³³Lys³⁵hPYY(5-36), Lys³³Thr³⁶hPYY(5-36), Lys³³Phe³⁶hPYY(5-36), Asn³⁴Lys³⁵hPYY(5-36), Asn³⁴Phe³⁶hPYY(5-36), Lys³⁵Thr³⁶hPYY(5-36) ni Lys³⁵Phe³⁶hPYY(5-36).

15 En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen ningún resto de aminoácido artificial, y comprenden un motivo de cola C-terminal de hPYY. El motivo C-terminal puede comprender restos de aminoácido 32-35 de hPYY, por ejemplo, Thr, Arg, Gln, Arg (SEC ID N° 351). En dicha divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen ningún polipéptido PYY nativo ni 1-4 eliminaciones N-terminales de los mismos (por ejemplo, PYY(1-36), PYY(2-36), PYY(3-36) y, PYY(4-36)). En algunas divulgaciones, dichos análogos de PYY no incluyen: Lys²⁵hPYY(5-36), Arg⁴hPYY(4-36), Gln⁴hPYY(4-36), Asn⁴hPYY(4-36), Lys²⁵hPYY(4-36), Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Tyr^{1,36}pPYY, Pro¹³Ala¹⁴hPYY, FMS-PYY, FMS-PYY(3-36), Fmoc-PYY, Fmoc-PYY(3-36), FMS₂-PYY, FMS₂-PYY(3-36), Fmoc₂-PYY ni Fmoc₂-PYY(3-36).

25 En otro aspecto, dichos polipéptidos análogos de PYY de la divulgación que comprenden un motivo de cola C-terminal de hPYY tampoco incluyen: Thr²⁷hPYY(3-36), Ile³⁰hPYY(3-36), Thr³⁶hPYY(3-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(3-36), Lys²⁵Asn²⁴hPYY(3-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(3-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(3-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(3-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(3-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(3-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(3-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(3-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Ile³¹Phe³⁶hPYY(3-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(3-36), Thr²⁷hPYY(4-36), Phe²⁷hPYY(4-36), Ile²⁸hPYY(4-36), Val²⁸hPYY(4-36), Gln²⁹hPYY(4-36), Ile³⁰hPYY(4-36), Val³⁰hPYY(4-36), Ile³¹hPYY(4-36), Leu³¹hPYY(4-36), Thr³⁶hPYY(4-36), Phe³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(4-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(4-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(4-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(4-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(4-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(4-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(4-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(4-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(4-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(4-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(4-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(4-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(4-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(4-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(4-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(4-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(4-36), Thr²⁷hPYY(5-36), Phe²⁷hPYY(5-36), Ile²⁸hPYY(5-36), Val²⁸hPYY(5-36), Gln²⁹hPYY(5-36), Ile³⁰hPYY(5-36), Val³⁰hPYY(5-36), Ile³¹hPYY(5-36), Leu³¹hPYY(5-36), Thr³⁶hPYY(5-36), Phe³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Thr²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Phe²⁷hPYY(5-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Val²⁸hPYY(5-36), Lys²⁵Gln²⁹hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Val³⁰hPYY(5-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(5-36), Lys²⁵Thr³⁶hPYY(5-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Thr²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Thr²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Thr²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Thr²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Ile²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Val²⁸hPYY(5-36), Phe²⁷Gln²⁹hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Val³⁰hPYY(5-36), Phe²⁷Ile³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Leu³¹hPYY(5-36), Phe²⁷Thr³⁶hPYY(5-36), Phe²⁷Phe³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Val³⁰hPYY(5-36), Gln²⁹Ile³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Leu³¹hPYY(5-36), Gln²⁹Thr³⁶hPYY(5-36), Gln²⁹Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Ile³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Ile³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(5-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(5-36), Val³⁰Thr³⁶hPYY(5-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(5-36), Ile³¹Thr³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36), Leu³¹Thr³⁶hPYY(5-36) ni Leu³¹Phe³⁶hPYY(5-36).

55 En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación son de al menos 34 aminoácidos de longitud. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación incluyen únicamente restos de aminoácidos L naturales y/o restos de aminoácidos L naturales modificados. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen restos de aminoácidos artificiales.

60 Más particularmente, en un aspecto, la presente divulgación se refiere a polipéptidos análogos de PYY que incluyen una o más modificaciones de aminoácidos de la secuencia. Dichas modificaciones incluyen sustituciones, inserciones y/o eliminaciones, solas o en combinación. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación incluyen una o más modificaciones de un resto de aminoácido "no esencial". En el contexto de la divulgación, un resto de aminoácido "no esencial" es un resto que se puede modificar, es decir, eliminar o sustituir, en la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo sin inhibir ni reducir sustancialmente la actividad agonista de PYY del polipéptido análogo de PYY. En algunas realizaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación

conservan al menos aproximadamente el 25 %, o a partir del aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % de la actividad biológica de PYY humano nativo con respecto a la reducción de la disponibilidad de nutrientes. En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación presentan una mejor actividad agonista de PYY. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación presentan al menos aproximadamente el 110 %, aproximadamente el 125 %, aproximadamente el 130 %, aproximadamente el 140 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 200 %, o más de de la actividad biológica de PYY humano nativo en cuanto a la reducción de la disponibilidad de nutrientes.

Los polipéptidos análogos de PYY son aquellos que tienen una potencia en uno de los ensayos descritos en el presente documento (incluyendo los ensayos de ingesta de alimentos, vaciado gástrico, secreción pancreática, composición corporal o reducción del peso) que es igual o superior a la potencia de NPY, PYY o PYY(3-36) en ese mismo ensayo. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de de la divulgación pueden mostrar una mayor facilidad de fabricación, estabilidad y/o facilidad de formulación, en comparación con PP, NPY, PYY o PYY(3-36).

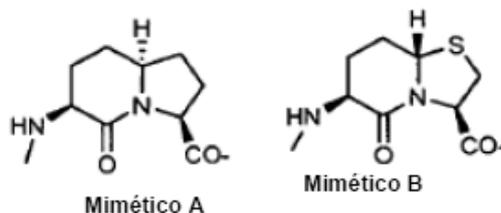
a. Sustituciones

En una divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden tener una o más sustituciones en la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2), solas o en combinación con una o más inserciones o eliminaciones. En algunas divulgaciones, la sustitución no inhibe ni reduce sustancialmente la actividad agonista de PYY del polipéptido análogo de PYY. En un aspecto, la presente divulgación se refiere a polipéptidos análogos de PYY que tienen una sola sustitución, o la sustitución consecutiva o no consecutiva de más de un resto de aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2). En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación incluyen una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituciones de aminoácidos.

En algunas divulgaciones, los restos de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2) de la región C-terminal helicoidal de PYY (por ejemplo, los restos 20, 24, 25, 27 y 29), los restos del extremo de la cola (32-36) y/o las prolina N-terminales de la posición 5 y 8 no están sustituidas. En algunas divulgaciones, los restos de aminoácidos no están sustituidos en las posiciones 32 a 36 de PYY humano nativo (SEC ID N° 2). En otra divulgación, los restos de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2) no están sustituidos en una o más posiciones de la secuencia de aminoácidos seleccionadas entre: 5, 7, 8, 20, 24, 25, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 36, y cualquier combinación de las mismas.

Las sustituciones pueden incluir sustituciones de aminoácidos conservados. Una "sustitución conservadora de aminoácido" es aquella en la que el resto de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar, o físico-químicas (por ejemplo, características electrostáticas, de enlaces de hidrógeno, isostéricas, hidrófobas). Las familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares son conocidas en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, metionina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano), cadenas laterales β -ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden incluir sustituciones de uno o más aminoácidos artificiales y/o no aminoácidos, por ejemplo, miméticos de aminoácidos, en la secuencia de PYY (SEC ID N° 2). En algunas divulgaciones, los no aminoácidos insertados en la secuencia de PYY (SEC ID N° 2) pueden ser miméticos de giro β o moléculas enlazadoras, tales como $-\text{NH}-\text{X}-\text{CO}-$, en la que $\text{X} = (\text{CH}_2)_n$ (donde n puede ser 2-20) o $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2(-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_m-\text{CH}_2-\text{CO}-$ (donde $m = 1-5$). Las moléculas enlazadoras pueden incluir aminocaproilo ("Aca"), β -alanila y 8-amino-3,6-dioxaoctanoilo. Los miméticos de giro β están disponibles en el mercado (BioQuadrant Inc, Québec, Canadá) y se han descrito en la bibliografía (Hanessian *et al.*, *Tetrahedron* 12789-854 (1997); Gu *et al.*, *Tetrahedron Letters* 44: 5863-6 (2003); Bourguet *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13: 1561-4 (2003); Grieco *et al.*, *Tetrahedron Letters* 43: 6297-9 (2002); Souers *et al.*, *Tetrahedron* 57: 7431-48 (2001); Tsai *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 7: 29-38 (1999); Virgilio *et al.*, *Tetrahedron* 53: 6635-44 (1997)). Los miméticos de giro β pueden incluir el mimético A y el mimético B ilustrados a continuación.



Los polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones de miméticos de giro β de la secuencia de aminoácidos incluyen PYY humano nativo (SEC ID N° 2), en el que los aminoácidos de las posiciones x y $x + 1$ están sustituidos con miméticos de giro β seleccionados del grupo que consiste en el mímico A y el mímico B, en los que x se selecciona entre los aminoácidos de las posiciones de los aminoácidos 8 a 14 de PYY humano nativo. Como alternativa, se pueden sustituir los inductores del giro dipeptídicos conocidos, por ejemplo, los dipéptidos Ala-Aib y Ala-Pro.

Otros polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones de la secuencia de aminoácidos incluyen los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula (II) (SEC ID N° 88):

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Pro Xaa₆ Xaa₇ Pro Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Arg Xaa₂₆ Tyr Xaa₂₈ Asn Xaa₃₀
 Xaa₃₁ Thr Arg Gln Arg Xaa₃₆

en la que:

Xaa₁ es Tyr, Ala, Phe, Trp o está ausente;
 Xaa₂ es Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxí-Pro o está ausente;
 Xaa₃ es Ile, Ala, NorVal, Val, Leu, Pro, Ser o Thr;
 Xaa₄ es Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homoArg, Glu o Asp;
 Xaa₆ es Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₇ es Ala, Asn, His, Ser o Tyr;
 Xaa₉ es Gly, Ala Ser, sarcosina, Pro o Aib;
 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₁ es Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₂ es Ala o d-Ala;
 Xaa₁₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala, homo-Pro, hidroxí-Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₆ es Glu, Ala, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₁₇ es Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o NorVal;
 Xaa₁₈ es Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr;
 Xaa₁₉ es Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Met, Phe o Leu;
 Xaa₂₂ es Ala, Ser, Thr o d-Ala;
 Xaa₂₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₂₆ es His o Ala;
 Xaa₂₈ es Leu, Ile, Val o Ala;
 Xaa₃₀ es Leu, Ala, NorVal, Val, Ile o Met;
 Xaa₃₁ es Ala, Val, Ile o Leu; y
 Xaa₃₆ es Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe;

con la condición de que dicho polipéptido no sea un polipéptido PPF nativo, PYY(2-36), PP(2-36), Ala¹³NPY, Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), hPP(1-7)-pNPY o hPP(1-17)-pNPY.

En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula II tampoco incluyen: Ile²⁸hPYY(3-36), Val²⁸hPYY(3-36), Val³⁰hPYY(3-36), Ile³¹hPYY(3-36), Leu³¹hPYY(3-36), Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(3-36) ni Leu³¹Phe³⁶hPYY(3-36).

Como el experto en la materia reconocerá, los polipéptidos de Fórmula II pueden estar en forma de ácido libre o pueden estar amidados C-terminalmente.

Otros polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones en la secuencia de aminoácidos incluyen los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula (III) (SEC ID N° 348):

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Pro Xaa₆ Xaa₇ Pro Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Arg Xaa₂₆ Tyr Xaa₂₈ Asn Xaa₃₀
 Xaa₃₁ Thr Arg Gln Arg Xaa₃₆

5

en la que:

Xaa₁ es Tyr, Phe, Trp o está ausente;
 Xaa₂ es Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxipro, o está ausente;
 Xaa₃ es He, Ala, NorVal, Val, Leu, Pro, Ser o Thr;
 Xaa₄ es Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homoArg, Glu o Asp;
 Xaa₆ es Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₇ es Ala, Asn, His, Ser o Tyr;
 Xaa₉ es Gly, Ala Ser, sarcosina, Pro o Aib;
 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₁ es Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₂ es Ala o d-Ala;
 Xaa₁₃ es Ser, Ala, Thr, Pro o homoSer;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala, homo-Pro, hidroxipro, Aib o Gly;
 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₆ es Glu, Ala, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₁₇ es Leu, Ala, Met, Trp, He, Val o NorVal;
 Xaa₁₈ es Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr;
 Xaa₁₉ es Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Met, Phe o Leu;
 Xaa₂₂ es Ala, Ser, Thr o d-Ala;
 Xaa₂₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₂₆ es His o Ala;
 Xaa₂₈ es Leu, He, Val o Ala;
 Xaa₃₀ es Leu, Ala, NorVal, Val, Ile o Met;
 Xaa₃₁ es Ala, Val, He o Leu; y
 Xaa₃₆ es Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe;

con la condición de que dicho polipéptido no sea un polipéptido PPF nativo, NPY(2-36), PYY(2-36), PP(2-36), Ala³NPY, Ala⁴NPY, Ala⁶NPY, Ala⁷NPY, Tyr⁷pNPY, Ala⁹NPY, Ala¹⁰NPY, Ala¹¹NPY, Ala¹³NPY, Gly¹⁴NPY, Ala¹⁵NPY, Ala¹⁶NPY, Ala¹⁷NPY, Ala¹⁹NPY, Lys¹⁹NPY, Ala²¹NPY, Ala²²NPY, Lys²⁵NPY, Ala²⁶NPY, Phe²⁷NPY, Ala²⁸NPY, Gln²⁹NPY, Ala³⁰NPY, Ala³¹NPY, Phe³⁶NPY, His³⁶NPY, Leu³hPYY(3-36), Val³hPYY(3-36), Lys²⁵hPYY(3-36), Pro¹³Ala¹⁴hPYY, Tyr¹NPY, Ala⁷NPY ni hPP(19-23)-pNPY.

En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula III tampoco incluyen: Ile²⁸hPYY(3-36), Val²⁸hPYY(3-36), Val³⁰hPYY(3-36), Ile³¹hPYY(3-36), Leu³¹hPYY(3-36), Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(3-36) ni Leu³¹Phe³⁶hPYY(3-36).

Como el experto en la materia reconocerá, los polipéptidos de Fórmula III pueden estar en forma de ácido libre o pueden estar amidados C-terminalmente.

Otros polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones en la secuencia de aminoácidos incluyen los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula (IV) (SEC ID N° 349):

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Pro Xaa₆ Xaa₇ Pro Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Arg Xaa₂₆ Tyr Xaa₂₈ Asn Xaa₃₀
 Xaa₃₁ Thr Arg Gln Arg Xaa₃₆

en la que:

Xaa₁ es Tyr, Phe, Trp o está ausente;
 Xaa₂ es Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxipro, o está ausente;
 Xaa₃ es Ile, Ala, NorVal, Val, Leu, Pro, Ser o Thr;
 Xaa₄ es Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homoArg, Glu o Asp;
 Xaa₆ es Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₇ es Ala, Asn, His, Ser o Tyr;
 Xaa₉ es Gly, Ala Ser, sarcosina, Pro o Aib;
 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₁ es Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₂ es Ala o d-Ala;

- Xaa₁₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala, homo-Pro, hidroxipro, Aib o Gly;
 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₆ es Glu, Ala, Asp, Asn o Gln;
 5 Xaa₁₇ es Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o NorVal;
 Xaa₁₈ es Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr;
 Xaa₁₉ es Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Met, Phe o Leu;
 Xaa₂₂ es Ala, Ser, Thr o d-Ala;
 10 Xaa₂₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₂₆ es His o Ala;
 Xaa₂₈ es Leu, Ile, Val o Ala;
 Xaa₃₀ es Leu, Ala, NorVal, Val, Ile o Met;
 Xaa₃₁ es Ala, Val, Ile o Leu; y
 15 Xaa₃₆ es Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe;

con la condición de que dicho polipéptido no sea un polipéptido PPF nativo, PYY(2-36), Ala¹³NPY, Leu³hPYY(3-36) ni Val³hPYY(3-36).

- 20 En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de Fórmula IV tampoco incluyen: Ile²⁸hPYY(3-36), Val²⁸hPYY(3-36), Val³⁰hPYY(3-36), Ile³¹hPYY(3-36), Leu³¹hPYY(3-36), Phe³⁶hPYY(3-36), Val³⁰Ile³¹hPYY(3-36), Val³⁰Leu³¹hPYY(3-36), Val³⁰Phe³⁶hPYY(3-36) ni Leu³¹Phe³⁶hPYY(3-36).

- 25 Como el experto en la materia reconocerá, los polipéptidos de Fórmula IV pueden estar en forma de ácido libre o pueden estar amidados C-terminalmente.

- 30 Otros polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones de enlazadores en la secuencia de aminoácidos incluyen PYY(1-4)Aminocaproil(14-36) (IUPAC [Aca⁵⁻¹³]PYY) (siendo la abreviatura de aminocaproilo "Aca"), PYY(1-4)Aca(15-36), PYY(1-4)Aca(16-36), PYY(1-4)Aca(22-36) (IUPAC [Aca⁵⁻²¹]PYY) y PYY(1-4)Aca(25-36) (IUPAC [Aca⁵⁻²⁴]PYY) (SEC ID N° 180-184).

b. Eliminaciones y truncamientos

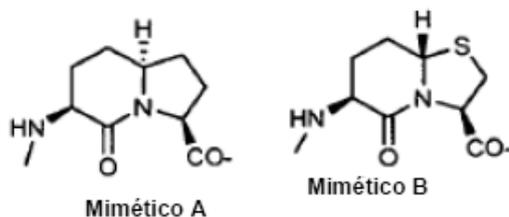
- 35 En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden tener uno o más restos de aminoácidos eliminados de la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2), solos o en combinación con una o más inserciones o sustituciones. En un aspecto, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden tener uno o más restos de aminoácidos eliminados del extremo N o del extremo C de PYY humano nativo (SEC ID N° 2), con la condición de que el polipéptido no sea SEC ID N° 3. En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden tener uno o más restos de aminoácidos eliminados en las
- 40 posiciones de aminoácidos 2 a 35 de PYY humano nativo (SEC ID N° 2). Dichas eliminaciones pueden incluir más de una eliminación, consecutivas o no consecutivas, en las posiciones de aminoácidos 2 a 35 de PYY humano nativo (SEC ID N° 2). En algunas divulgaciones, los restos de aminoácidos de las posiciones 24 a 36 de PYY humano nativo (SEC ID N° 2) no están eliminados.

- 45 En otra divulgación, los polipéptidos PPF de la divulgación descritos en las Fórmulas I a VII pueden incluir truncamientos N- o C-terminales, o eliminaciones internas en las posiciones de aminoácidos 2 a 35 de Fórmula I, II, III, IV, V, VI o VII, siempre que se conserve al menos una actividad biológica de un polipéptido PPF nativo. En algunas divulgaciones, los restos de aminoácidos de las posiciones 5 a 8 y 24 a 36 no están eliminados. En algunas divulgaciones, los restos de aminoácidos de las posiciones 5 a 8 y 32 a 35 no están eliminados.

50 c. Inserciones

- 55 En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden tener uno o más restos de aminoácidos insertados en la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2), solos o en combinación con una o más eliminaciones y/o sustituciones. En un aspecto, la presente divulgación se refiere a polipéptidos análogos de PYY que tienen una sola inserción, o inserciones consecutivas o no consecutivas de más de un resto de aminoácido en la secuencia de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2). En algunas divulgaciones, no hay restos de aminoácidos insertados en las posiciones 24 a 36 de PYY humano nativo (SEC ID N° 2).

- 60 En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden incluir inserciones de uno o más aminoácidos artificiales y/o no aminoácidos en la secuencia de PYY (SEC ID N° 2). En algunas divulgaciones, los aminoácidos artificiales insertados en la secuencia de PYY (SEC ID N° 2) pueden ser miméticos de giro β o moléculas conectoras. Las moléculas conectoras incluyen aminocaproilo ("Aca"), β-alanil y 8-amino-3,6-dioxaoctanoilo. Los miméticos de giro β incluyen el mimético A y el mimético B que se ilustran a continuación,
- 65 también los dipéptidos Ala-Aib y Ala-Pro.



En otra divulgación, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden incluir inserciones de secuencias de poliaminoácidos (por ejemplo, poli-his, poli-arg, poli-Lys, poli-ala, etc.) en cualquier extremo del polipéptido, conocido como "extensiones" o "colas".

Los polipéptidos análogos de PYY que comprenden inserciones en la secuencia de aminoácidos incluyen sustituciones de alanina en cada posición de aminoácido a lo largo de PYY humano nativo. Dichos polipéptidos análogos de PYY incluyen PYY (+ Axa), en el que x se selecciona de 1' a 36 (SEC ID NOS: 54-87).

d. Derivados

La presente divulgación también se refiere a derivados de los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación. Dichos derivados incluyen polipéptidos análogos de PYY conjugados con una o más moléculas de polímero hidrosolubles, tales como polietilenglicol ("PEG") o cadenas de ácidos grasos de diversas longitudes (por ejemplo, estearilo, palmitoilo, octanoilo), mediante la adición de poliaminoácidos tales como poli-his, poli-arg, poli-lys y poli-ala, o mediante la adición de sustituyentes de molécula pequeña que incluyen alquilo cortos y alquilo limitados (por ejemplo, ramificados, cíclicos, condensados, de adamantilo) y grupos aromáticos. En algunas divulgaciones, las moléculas de polímero hidrosolubles tendrán un peso molecular que variará de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 Daltons.

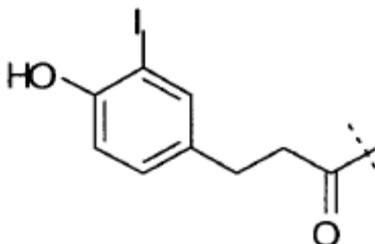
Dichas conjugaciones de polímero se pueden dar de manera individual en el extremo N o C, o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos dentro de la secuencia de los polipéptidos análogos de PYY. Como alternativa, puede haber múltiples sitios de derivatización lo largo del polipéptido análogo de PYY. Las sustituciones de uno o más aminoácidos con lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína pueden proporcionar sitios adicionales para la derivatización. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nº 5.824.784 y 5.824.778. En algunas realizaciones, los polipéptidos análogos de PYY se pueden conjugar con una, dos o tres moléculas de polímero.

En algunas divulgaciones, las moléculas de polímero hidrosolubles están enlazadas a un grupo amino, carboxilo o tiol, y pueden estar enlazadas por el extremo N o C, o en las cadenas laterales de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Como alternativa, las moléculas de polímero hidrosolubles pueden estar enlazadas con grupos diamina y dicarboxílicos. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la invención se conjugan con una, dos o tres moléculas de PEG a través de un grupo amino ϵ en un aminoácido de lisina.

Los derivados del polipéptido análogo de PYY de la divulgación también incluyen polipéptidos análogos de PYY con modificaciones químicas en uno o más restos de aminoácidos. Dichas modificaciones químicas incluyen amidación, glucosilación, acilación, sulfatación, fosforilación, acetilación y ciclación. Las modificaciones químicas pueden ocurrir de manera individual en el extremo N o C, o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos de la secuencia de los polipéptidos análogos de PYY. En una divulgación, el extremo C de estos péptidos puede tener un grupo -OH o -NH₂ libre. En otra divulgación, el extremo N puede estar protegido con un grupo isobutiloxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo n-butiloxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isocaproilo ("isocap"), un grupo octanilo, un grupo octilglicina (denominado "G(Oct)" u "octilGly"), un grupo ácido 8-aminooctanico, un dansilo y/o un grupo Fmoc. En algunas divulgaciones, la ciclación puede ser a través de la formación de puentes disulfuro, véase, por ejemplo, SEC ID NO 171. Como alternativa, puede haber múltiples sitios de modificación química a lo largo del polipéptido análogo de PYY.

En algunas divulgaciones, los derivados de polipéptido análogo de PYY pueden incluir polipéptidos análogos de PYY con modificaciones químicas en uno o más restos de aminoácidos. Estas modificaciones químicas pueden darse de manera individual en el extremo N o C, o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos de la secuencia de los polipéptidos análogos de PYY. En divulgaciones ilustrativas, los polipéptidos análogos de PYY se modifican químicamente para que incluyan un grupo de Bolton-Hunter. Los reactivos de Bolton-Hunter se conocen en la técnica ("Radioimmunoassay and related methods", A. E. Bolton y W. M. Hunter, Capítulo 26 de "Handbook of Experimental Immunology", volumen I, *Immunochemistry*, editado por D. M. Weir, Blackwell Scientific Publications, 1986), y se pueden usar para introducir restos de tipo tirosina con un enlace neutro, a través de grupos α -amino o grupos ϵ -amino amino-terminales de lisina. En algunas divulgaciones, el extremo N-terminal de un polipéptido análogo de PYY se modifica con un grupo de Bolton-Hunter. En algunas divulgaciones, un resto de lisina interno se

modifica con un grupo de Bolton-Hunter. En algunas divulgaciones, puede haber múltiples sitios de modificación de Bolton-Hunter a lo largo del polipéptido análogo de PYY. Los reactivos de Bolton-Hunter usados para la modificación de los polipéptidos se encuentran disponibles en el mercado, y pueden incluir, pero sin limitación, reactivo de Bolton-Hunter hidrosoluble, sulfosuccinimidil-3-[4-hidroxifenil] propionato (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL) y reactivo 2 de Bolton-Hunter, propionato de N-succinimidil-3-(4-hidroxi-3-yodofenilo) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón, catálogo N° 199-09341). A continuación, se ilustra un grupo de Bolton-Hunter ilustrativo conjugado a través de un enlace amida a un polipéptido análogo de PYY, en el que la línea discontinua pasa a través del enlace de amida:



Los polipéptidos análogos de PYY se pueden yodar (tal como radiomarcarse con ¹²⁵I) antes o después de la modificación de Bolton-Hunter. Los PYY o análogos de PYY modificados con Bolton-Hunter y marcados con ¹²⁵I también se pueden adquirir en Amersham Corporation (Arlington Heights, IL). Los derivados de Bolton-Hunter se abrevian como "modificados con BH" en la Tabla 4 (SEC ID N° 475-480).

e. Análogos y derivados

En alguna divulgación, los polipéptidos análogos de PYY incluyen combinaciones de las modificaciones descritas anteriormente, es decir, eliminación, inserción y sustitución.

A modo de ejemplo, los polipéptidos análogos de PYY pueden incluir eliminaciones N-terminales en combinación con una o más sustituciones de aminoácidos. Por ejemplo, los polipéptidos análogos de PYY incluyen PYY(3-36) con una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: Ala³, Leu³, Pro³, Ala⁴, Gly⁴, d-Ala⁴, homoLys⁴, Glu⁴, Ala⁵, Ala⁶, Val⁶, d-Ala⁷, Tyr⁷, His⁷, Ala⁸, Ala⁹, Ala¹⁰, Ala¹¹, d-Ala¹², Ala¹³, homoSer¹³, Ala¹⁴, Ala¹⁵, Gln¹⁵, Ala¹⁶, Ala¹⁷, Met¹⁷, Ala¹⁸, Ser¹⁸, nor-Val¹⁸, Ala¹⁹, N-Me-Ala¹⁹, Lys¹⁹, homoArg¹⁹, Ala²⁰, Ala²¹, d-Ala²², Ala²³, Ala²⁴, Ala²⁵, Lys²⁵, homoArg²⁵, Ala²⁶, Ala²⁷, Ala²⁸, Ala²⁹, Ala³⁰, Ala³¹, Ala³², Ala³³, Lys³³, Ala³⁴, Ala³⁵, Ala³⁶, His³⁶, Trp³⁶, N-Me-Tyr³⁶ y Phe³⁶. En algunas divulgaciones, el polipéptido análogo de PYY incluye una, dos o tres sustituciones de aminoácidos. Ciertos polipéptidos análogos de PYY comprenden eliminaciones en combinación con inserciones de aminoácidos (véase, por ejemplo, SEC ID N° 89-174)

Los polipéptidos análogos de PYY incluyen los polipéptidos de Fórmula (V) (SEC ID N° 350):

Xaa₃ Xaa₄ Pro Xaa₆ Xaa₇ Pro Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂
 Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr Xaa₂₁ Xaa₂₂
 Xaa₂₃ Leu Arg Xaa₂₆ Tyr Xaa₂₈ Asn Xaa₃₀ Xaa₃₁ Thr
 Arg Gln Arg Xaa₃₆

en la que:

Xaa₃ es Ile, Ala, Pro, Ser, Thr o NorVal;
 Xaa₄ es Lys, Ala, Gly, Glu, Asp, d-Ala, homoLys o homoArg;
 Xaa₆ es Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₇ es Ala, Asn, His, Ser o Tyr;
 Xaa₉ es Gly, Ala, Ser, sarcosina, Pro o Aib;
 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₁ es Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₂ es Ala o d-Ala;
 Xaa₁₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala, homoPro, hidroxipro, Aib o Gly;
 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly;
 Xaa₁₆ es Glu, Ala, Asp, Asn o Gln;
 Xaa₁₇ es Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o NorVal;
 Xaa₁₈ es Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr;
 Xaa₁₉ es Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Met, Phe o Leu;
 Xaa₂₂ es Ala, Ser, Thr o d-Ala;
 Xaa₂₃ es Ser, Ala, Thr o homoSer;
 Xaa₂₆ es His o Ala;

Xaa₂₈ es Leu o Ala;
 Xaa₃₀ es Leu, Ala, NorVal o He;
 Xaa₃₁ es Ala o Val; y
 Xaa₃₆ es Tyr, N(Me)Tyr, His o Trp;

5 con la condición de que dicho polipéptido no sea un polipéptido PPF nativo.

Como los expertos en la materia reconocerán, los polipéptidos de Fórmula V pueden estar en forma de ácido libre, o pueden estar amidados C-terminalmente.

10 También se incluyen dentro del alcance de la divulgación polipéptidos análogos de PYY de Fórmulas II a VII, en las que el resto de aminoácido indicado está modificado químicamente o derivatizado (por ejemplo, a través de la derivatización de ácidos grasos, PEGilación, amidación, glucolización, etc.). También se contemplan dentro del alcance de la divulgación restos de aminoácido D de los aminoácidos indicados.

15 En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY incluyen los polipéptidos de Fórmulas II a VII con eliminaciones internas, particularmente en zonas que no correspondan al motivo de PPF de cola C-terminal, como se describe en el presente documento.

20 Los polipéptidos análogos de PYY que comprenden sustituciones de aminoácidos artificiales incluyen PYY(3-36), en el que los aminoácidos de las posiciones x y x + 1 están sustituidos con miméticos de giro β seleccionados del grupo que consiste en el mimético A y el mimético B, en los que x se selecciona de las posiciones 8 a 14 (véase, por ejemplo, SEC ID N° 211-217 y 231-237).

25 Los derivados de los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden incluir polipéptidos análogos de PYY conjugados con polímero, en los que el polipéptido análogo de PYY incluye cualquiera de las inserciones, eliminaciones, sustituciones o combinaciones de los mismos descritas anteriormente, y la molécula de polímero se conjuga a un resto de lisina. Otros derivados de polipéptidos análogos de PYY incluyen PYY, PYY(3-36) o PYY(4-36) con las siguientes sustituciones y modificaciones: [Lys⁴-cadena de ácido graso]PYY(3-36); [Lys⁴-cadena de ácido graso]PYY(4-36); [Ala²Lys¹⁹-cadena de ácido graso]PYY(3-36); [Ile³-cadena de ácido graso]PYY(3-36); [Ser¹³-OAc] PYY(3-36) (OAc es O-acilación con ácidos grasos o grupos acetilo); [Ser²³-OAc]PYY(3-36); [Ile²-cadena de octanoilo]PYY(3-36); [Lys¹⁹-cadena de octanoilo]PYY(3-36); y [Lys¹⁹-cadena de estearilo]PYY(3-36)

35 Otros ejemplos de los polipéptidos análogos de PYY de la presente divulgación se proporcionan en el Listado de secuencias y se describen en el apartado de ejemplos que figura más adelante.

2. Polipéptidos PPF quiméricos

40 En otro aspecto más de la divulgación, los polipéptidos PPF de la invención incluyen polipéptidos PPF quiméricos que comprenden un fragmento de un polipéptido PP, PYY o NPY unido covalentemente a al menos un fragmento adicional de un segundo polipéptido PP, PYY o NPY, en el que cada fragmento PP, PYY o NPY incluye un motivo de PPF. Como alternativa, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación pueden comprender un fragmento de un polipéptido de la familia de los PP enlazado a uno, dos, tres o cuatro segmentos polipeptídicos, en los que al menos uno de los segmentos polipeptídicos enlazado es un fragmento de un segundo polipéptido de la familia de los PP.

45 En ciertas divulgaciones, los polipéptidos PPF no incluyen un fragmento de PP N-terminal con un fragmento de NPY C-terminal. Los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación presentarán al menos un 50 % de identidad de secuencia con un PYY(3-36) nativo en toda la longitud del PYY(3-36). En algunas divulgaciones, dichos polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación pueden presentar al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 92 %, al menos el 94 % o al menos el 97 % de identidad de secuencia con un PYY(3-36) nativo en toda la longitud del PYY(3-36). Dichos polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación también pueden presentar al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 92 %, al menos el 94 % o al menos el 97 % de identidad de secuencia con un PP nativo. En otra divulgación más, dichos polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación pueden presentar al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 92 %, al menos el 94 % o al menos el 97 % de identidad de secuencia con un NPY nativo. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación incluyen al menos el motivo de PPF de poliprolina N-terminal y el motivo de PPF de cola C-terminal.

50 Una vez más, los polipéptidos PPF de la presente divulgación, en general, conservará, al menos en parte, una actividad biológica de PP, PYY o NPY humano nativo. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la presente divulgación presentarán actividad biológica en el tratamiento y en la prevención de afecciones y trastornos metabólicos.

55 Los fragmentos de polipéptidos se pueden enlazar covalentemente entre sí de cualquier manera conocida en la técnica, incluyendo pero sin limitación, enlaces de amida directos o grupos enlazadores químicos. Los grupos enlazadores químicos pueden incluir miméticos de péptidos que inducen o estabilizan la configuración del

polipéptido. Los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación incluyen quimeras de PYY-PP, PYY-NPY, PP-PYY, PP-NPY, NPY-PP o NPY-PYY.

5 Los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación pueden ser de al menos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 o 34 aminoácidos de longitud. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación incluyen únicamente restos de aminoácidos L naturales y/o restos de aminoácidos L naturales modificados. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación no incluyen restos de aminoácidos artificiales.

10 En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación no incluyen: hPP(1-7)-pNPY, hPP(1-7)-pNPY, hPP(19-23)-pNPY, hPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, hPP(19-23)-His³⁴pNPY, rPP(19-23)-pNPY, rPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, rPP(19-23)-His³⁴pNPY, hPP(1-7)-His³⁴pNPY, pNPY(1-7)-hPP, NPY(1-7, 19-23)-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-hPP, cPP(1-7)-NPY(19-23)-His³⁴hPP, hPP(1-7)-His³⁴pNPY, hPP(19-23)-pNPY, hPP(19-23)-Pro³⁴pNPY, pNPY(1-7)-hPP, pNPY(19-23)-hPP, pNPY(19-23)-Gln³⁴hPP, pNPY(19-23)-His³⁴hPP, pNPY(19-23)-Phe⁶Gln³⁴hPP, pNPY(19-23)-Phe⁶His³⁴hPP, pNPY(1-7,19-23)-hPP, pNPY(1-7,19-23)-Gln³⁴hPP, cPP(20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(21-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(22-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7)-Pro³⁴-pNPY, cPP(20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7,20-23)-Pro³⁴-pNPY, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-His³⁴hPP, cPP(1-7)-gPP(19-23)-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-Ala³¹Aib³²Gln³⁴-hPP, cPP(1-7)-pNPY(19-23)-Ala³¹Aib³²His³⁴-hPP, hPP(1-7)-Ala³¹Aib³²-pNPY, hPP(1-7)-Ala³¹Aib³²-pNPY, pNPY(1-7)-Ala³¹Aib³²Gln³⁴-hPP o pNPY(1-7, 19-23)-Ala³¹Aib³²Gln³⁴-hPP.

20 En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación pueden comprender fragmentos de polipéptidos análogos de familia de los PP. Por ejemplo, los polipéptidos PPF quiméricos pueden comprender polipéptidos análogos de PPF descritos en el presente documento, así como polipéptidos análogos de PP y polipéptidos análogos de NPY.

25 Los polipéptidos análogos de PYY son aquellos que tienen una potencia en uno de los ensayos descritos en el presente documento (incluyendo ensayos de ingesta de alimentos, vaciado gástrico, secreción pancreática, de la composición corporal o de reducción de peso) que es igual o superior a la potencia de NPY, PYY o PYY(3-36) en ese mismo ensayo. En algunas divulgaciones, los polipéptidos análogos de PYY de la divulgación pueden mostrar una mayor facilidad de fabricación, estabilidad y/o facilidad de formulación, en comparación con PP, NPY, PYY o PYY(3-36).

35 En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación conservan al menos aproximadamente el 25 %, o a partir del aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % de la actividad biológica de PYY humano nativo con respecto a la reducción de la disponibilidad de nutrientes, la reducción de la ingesta de alimentos, el efecto de aumento del peso corporal y/o el tratamiento y la prevención de afecciones y trastornos metabólicos. En otra divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación presentan una mayor actividad agonista de PYY. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación presentan al menos aproximadamente el 110 %, aproximadamente el 125 %, aproximadamente el 130 %, aproximadamente el 140 %, aproximadamente el 150 %, aproximadamente el 200 % o más de la actividad biológica de PYY humano nativo con respecto a la reducción de la disponibilidad de nutrientes, la reducción de la ingesta de alimentos, el efecto del aumento del peso corporal y/o el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos metabólicos.

45 Más particularmente, en un aspecto, los polipéptidos PPF quiméricos comprenden un fragmento de PP enlazado a un fragmento de PYY. En una divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación comprenden un fragmento N-terminal de PP o un polipéptido análogo de PP enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de PYY o un polipéptido análogo de PYY. En otra divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación comprenden un fragmento N-terminal de PYY, PYY(3-36) o un polipéptido análogo de PYY enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de PP o un polipéptido análogo de PP.

55 En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos comprenden un fragmento de PYY enlazado a un fragmento de NPY. En una divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la invención comprenden un fragmento N-terminal de PYY, PYY(3-36), o un polipéptido análogo de PYY enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de NPY o un polipéptido análogos de NPY. En otra divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación comprenden un fragmento N-terminal de NPY o un polipéptido análogo de NPY enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de PYY o un polipéptido análogo de PYY.

60 En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos comprenden un fragmento de PP enlazado a un fragmento de NPY. En una divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la invención comprenden un fragmento N-terminal de PP o un polipéptido análogo de PP enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de NPY o un polipéptido análogo de NPY. En otra divulgación, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación comprenden un fragmento N-terminal de NPY o un polipéptido análogo de NPY enlazado en su extremo C a un fragmento C-terminal de PP o un polipéptido análogo de PP.

65

En algunas divulgaciones, un fragmento de PP, un polipéptido análogo de PP, PYY, PYY(3-36), un polipéptido análogo de PYY, NPY o un polipéptido análogo de NPY es un fragmento que comprende en cualquiera de 4 a 20 restos de aminoácidos del PP, polipéptido análogo de PP, PYY, PYY(3-36), polipéptido análogo de PYY, NPY o polipéptido análogo de NPY. En algunas divulgaciones, la longitud del fragmento se selecciona de modo que se obtenga un polipéptido PPF quimérico final de al menos 34 aminoácidos de longitud.

Los polipéptidos PPF quiméricos de la presente divulgación también pueden comprender modificaciones adicionales que incluyen, pero sin limitación, sustitución, eliminación e inserción en la secuencia de aminoácidos de dichos polipéptidos PPF quiméricos y cualquier combinación de las mismas. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación incluyen una o más modificaciones de un resto de aminoácido "no esencial". En el contexto de la divulgación, un resto de aminoácido "no esencial" es un resto que puede estar modificado, es decir, eliminado o sustituido, de la secuencia de aminoácidos humana nativa del fragmento, por ejemplo, el fragmento de polipéptido de la familia de los PP, sin inhibir ni reducir sustancialmente la actividad agonista de PYY del polipéptido PPF quimérico.

La presente divulgación también se refiere a derivados de los polipéptidos PPF quiméricos. Dichos derivados incluyen polipéptidos PPF quiméricos conjugados con una o más moléculas de polímero hidrosolubles, tales como polietilenglicol ("PEG") o cadenas de ácidos grasos de diversas longitudes (por ejemplo, estearilo, palmitoilo, octanoilo, oleoilo etc.), o mediante la adición de poliaminoácidos tales como poli-his, poli-arg, poli-lys y poli-ala. Las modificaciones de los polipéptidos PPF quiméricos también pueden incluir sustituyentes de molécula pequeña, tales como alquilo cortos y alquilo limitados (por ejemplo, ramificados, cíclicos, condensados, de adamantilo) y grupos aromáticos. En algunas divulgaciones, las moléculas de polímero hidrosolubles tendrán un peso molecular que variará de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 Daltons.

Dichas conjugaciones de polímero y modificaciones con sustituyentes de molécula pequeña se pueden dar de manera individual en el extremo N o C, o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos dentro de la secuencia de los polipéptidos PPF quiméricos. Como alternativa, puede haber múltiples sitios de derivatización lo largo del polipéptido PPF quimérico. Las sustituciones de uno o más aminoácidos con lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína pueden proporcionar sitios adicionales para la derivatización. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 5.824.784 y 5.824.778. En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF quiméricos se pueden conjugar con una, dos o tres moléculas de polímero.

En algunas divulgaciones, las moléculas de polímero hidrosolubles están enlazadas a un grupo amino, carboxilo o tiol, y pueden estar enlazadas por el extremo N o C, o en las cadenas laterales de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Como alternativa, las moléculas de polímero hidrosolubles pueden estar enlazadas con grupos diamina y dicarboxílicos. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos de la invención se conjugan con una, dos o tres moléculas de PEG a través de un grupo amino ϵ en un aminoácido de lisina.

Los derivados de polipéptidos PPF quiméricos de la divulgación también incluyen polipéptidos PPF quiméricos con modificaciones químicas en uno o más restos de aminoácidos. Dichas modificaciones químicas incluyen amidación, glucosilación, acilación, sulfatación, fosforilación, acetilación y ciclación. Las modificaciones químicas pueden ocurrir de manera individual en el extremo N o C, o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos de la secuencia de los polipéptidos PPF quiméricos. En una divulgación, el extremo C de estos péptidos puede tener un grupo -OH o -NH₂ libre. En otra divulgación, el extremo N puede estar protegido con un grupo isobutiloxycarbonilo, un grupo isopropiloxycarbonilo, un grupo n-butiloxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo isocaproilo ("isocap"), un grupo octanilo, un grupo octilglicina (denominado "G(Oct)" u "octilGly"), o un grupo ácido 8-aminooctanico. En algunas divulgaciones, la ciclación puede ser a través de la formación de puentes disulfuro. Como alternativa, puede haber múltiples sitios de modificación química a lo largo del polipéptido análogo de PYY.

En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF quiméricos incluyen aquellos que tienen una secuencia de aminoácidos de SEC ID N° 238-347

Los ejemplos de los polipéptidos PPF quiméricos de la presente divulgación se proporcionan en el Listado de secuencias y describen en el apartado de ejemplos que figura más adelante.

Otros polipéptidos PPF incluyen polipéptidos de Fórmula (VI) (SEC ID N° 481):

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Pro Glu Xaa₇ Pro Xaa₉ Glu
 Asp Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Glu Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Tyr
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Xaa₂₅ Xaa₂₆ Tyr Xaa₂₈ Asn Xaa₃₀
 Xaa₃₁ Thr Arg Gln Xaa₃₅ Xaa₃₆

en la que:

Xaa₁ es Tyr o está ausente;
 Xaa₂ es Ile, Pro o está ausente;

- Xaa₃ es Ile, Lys modificada con BH, Lys, Val o Pro;
 Xaa₄ es Lys, Lys modificada con BH, Ala, Ser o Arg;
 Xaa₇ es Ala, Gly o His;
 Xaa₉ es Gly o Ala;
 5 Xaa₁₂ es Ala o Pro;
 Xaa₁₃ es Ser o Pro;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala o Ser;
 Xaa₁₆ es Glu o Asp;
 Xaa₁₇ es Leu o Ile;
 10 Xaa₁₈ es Asn o Ala;
 Xaa₁₉ es Arg, Lys, Lys modificada con BH, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Phe, Lys o Lys modificada con BH;
 Xaa₂₂ es Ala o Ser;
 Xaa₂₃ es Ser, Ala o Asp;
 15 Xaa₂₅ es Arg, Lys o Lys modificada con BH;
 Xaa₂₆ es His, Ala o Arg;
 Xaa₂₈ es Leu o Ile;
 Xaa₃₀ es Leu o Met;
 Xaa₃₁ es Val, Ile o Leu;
 20 Xaa₃₅ es Lys, Lys modificada con BH o Arg; y
 Xaa₃₆ es Tyr, Trp o Phe;

con la condición de que dicho polipéptido PPF no sea un polipéptido PPF nativo, PYY(2-36), Val³hPYY(3-36),
 25 Lys²⁵hPYY(3-36), Lys²⁵Ile²⁸hPYY(3-36), Lys²⁵Ile³¹hPYY(3-36), Lys²⁵Leu³¹hPYY(3-36), Lys²⁵Phe³⁶hPYY(3-36),
 Ile²⁸hPYY(3-36), Ile³¹hPYY(3-36), Leu³¹hPYY(3-36), Phe³⁶hPYY(3-36), Leu³¹Phe³⁶hPYY(3-36) o Pro¹³Ala¹⁴hPYY.

Como los expertos en la materia reconocerán, los polipéptidos de Fórmula VI pueden estar en forma de ácido libre, o pueden estar amidados C-terminalmente.

- 30 En algunas divulgaciones, el polipéptido PPF puede comprender un fragmento N-terminal que consista esencialmente en los 17 primeros restos de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2) enlazado a un fragmento C-terminal que consista esencialmente en los restos de aminoácidos 18-36 de NPY humano nativo (SEC ID N° 4), en el que uno o más restos de aminoácidos del extremo N del fragmento de PYY pueden estar eliminados o ausentes, y en el que se pueden realizar uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituciones
 35 de aminoácidos en cada uno de los fragmentos de PYY y NPY. En algunas divulgaciones, un fragmento N-terminal que consiste esencialmente en los 17 primeros aminoácidos del polipéptido PPF puede presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con los 17 primeros aminoácidos de un PYY nativo. En algunas divulgaciones, un fragmento C-terminal del polipéptido PPF que consiste esencialmente en los restos de aminoácidos 18-36 puede presentar al
 40 menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con los aminoácidos 18-36 de un NPY nativo. En algunas divulgaciones, los aminoácidos del fragmento N-terminal de PYY (por ejemplo, prolina de la posición 5 y 8, glutamatos de las posiciones 6, 10 y 15 o aspartato de la posición 11) y/o los aminoácidos del fragmento C-terminal de NPY (por ejemplo, tirosinas de las posiciones 20 y 27, leucina de la posición 24, asparagina de la posición 29, treonina de la
 45 posición 32, arginina de la posición 33 o glutamina de la posición 34) no están sustituidos. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF incluyen aquellos que tienen una secuencia de aminoácidos de SEC ID N° 266, 267, 274, 282, 320 y 436-480. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF comprenden además una protección N-terminal. Los ejemplos de estos polipéptidos PPF incluyen las SEC ID N° 282, 320, 437, 441, 444, 445-447, 452, 454-459, 461-464, 466, 468-470 y 472-480.

50 Otros polipéptidos PPF incluyen polipéptidos de Fórmula (VII) (SEC ID N° 482):

Xaa₁ Xaa₂ Pro Xaa₄ Pro Xaa₆ His Pro Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Tyr
 55 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Leu Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈ Xaa₂₉ Xaa₃₀
 Xaa₃₁ Thr Arg Gln Arg Tyr

en la que:

- 60 Xaa₁ es Tyr o está ausente;
 Xaa₂ es Ile, Pro o está ausente;
 Xaa₄ es Lys, Lys modificada con BH, Ala, Ser o Arg;
 Xaa₆ es Glu, Gln, Ala, Asn, Asp o Val;
 Xaa₉ es Gly o Ala;
 65 Xaa₁₀ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib;
 Xaa₁₁ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib;

- Xaa₁₂ es Ala o Pro;
 Xaa₁₃ es Ser o Pro;
 Xaa₁₄ es Pro, Ala o Ser;
 5 Xaa₁₅ es Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib;
 Xaa₁₆ es Glu o Asp;
 Xaa₁₇ es Leu o Ile;
 Xaa₁₉ es Arg, Lys, Lys modificada con BH, Gln o N(Me)Ala;
 Xaa₂₁ es Tyr, Ala, Phe, Lys o Lys modificada con BH;
 Xaa₂₂ es Ala o Ser;
 10 Xaa₂₃ es Ser, Ala o Asp;
 Xaa₂₅ es Arg, Lys o Lys modificada con BH;
 Xaa₂₆ es His, Ala o Arg;
 Xaa₂₇ es Tyr o Phe;
 Xaa₂₈ es Leu o Ile;
 15 Xaa₂₉ es Asn o Gln;
 Xaa₃₀ es Leu o Met; and
 Xaa₃₁ es Val, Ile o Leu.

20 Como los expertos en la materia reconocerán, los polipéptidos de Fórmula VII pueden estar en forma de ácido libre, o pueden estar amidados C-terminalmente.

En realizaciones de la invención, el polipéptido PPF puede comprender un fragmento N-terminal que consista esencialmente en los 17 primeros restos de aminoácidos de PYY humano nativo (SEC ID N° 2) enlazado a un fragmento C-terminal que consista esencialmente en los restos de aminoácidos 18-36 de NPY humano nativo (SEC ID N° 4), en el que uno o más restos de aminoácidos del extremo N del fragmento de PYY pueden estar eliminados o ausentes, y en el que se pueden realizar uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituciones de aminoácidos en cada uno de los fragmentos de PYY y NPY. En algunas divulgaciones, un fragmento N-terminal que consiste esencialmente en los 17 primeros aminoácidos del polipéptido PPF puede presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con los 17 primeros aminoácidos de un PYY nativo. En algunas divulgaciones, un fragmento C-terminal del polipéptido PPF que consiste esencialmente en los restos de aminoácidos 18-36 puede presentar al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 94 % o al menos 97 % de identidad de secuencia con los aminoácidos 18-36 de un NPY nativo. En algunas divulgaciones, los aminoácidos del fragmento N-terminal de PYY (por ejemplo, prolina de la posición 3, 5 y 8, o histidina de 7) y/o los aminoácidos del fragmento C-terminal de NPY (por ejemplo, alanina de la posición 18, tirosinas de las posiciones 20 y 36, leucina de la posición 24, treonina de la posición 32, arginina de la posición 33, glutamina de la posición 34 o arginina de la posición 35) no están sustituidos. En algunas divulgaciones, los polipéptidos PPF incluyen aquellos que tienen una secuencia de aminoácidos de SEC ID N° 266, 437, 438, 439, 442, 462, 469, 470, 471 y 472. En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF comprenden además una protección N-terminal. Los ejemplos de estos polipéptidos PPF incluyen las SEC ID N° 437, 462, 469, 470 y 472

Los ejemplos de los polipéptidos PPF de la presente divulgación se proporcionan en el Listado de secuencias y describen en el apartado de ejemplos que figura más adelante.

45 Uso de los polipéptidos PPF en el tratamiento o en la prevención de afecciones o trastornos metabólicos

Es comúnmente aceptado que el NPY (revisado en Schwartz *et al.*, *Nature* 404:661-71 (2000)) y el PYY endógenos (Morley *et al.*, *Brain Res* 341:200-3 (1985)), a través de sus receptores, alteran el comportamiento alimentario. Los métodos dirigidos a las terapias para la obesidad han intentado invariablemente antagonizar los receptores Y, mientras que las reivindicaciones para el tratamiento de la anorexia se han dirigido a los agonistas de esta familia de ligandos. Sin embargo, como se describe y se reivindica en la solicitud de patente en trámite del mismo solicitante N° 20020141985, se ha descubierto que, sorprendentemente, la administración periférica de polipéptidos análogos de PYY tiene un efecto potente en la reducción de la disponibilidad de nutrientes (véase también Batterham *et al.*, *Nature* 418:650-4, 2002; documentos WO 03/026591 y WO 03/057235), en lugar de aumentarla según lo sugerido por publicaciones de la literatura de patentes y científica (véase, por ejemplo, patentes de EE.UU. N° 5.912.227 y 6.315.203 que desvelan el uso de agonistas del receptor de PYY para aumentar la ganancia de peso). El espectro de acciones de inhibición de la ingesta de alimentos, la ralentización del vaciado gástrico, la inhibición de la secreción de ácido gástrico y la inhibición de la secreción de enzimas pancreáticas son útiles para ejercer un beneficio clínico en enfermedades metabólicas tales como la diabetes mellitus de tipo 1, de tipo 2 o gestacional, la obesidad y otras manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X), y en cualquier otro uso para la reducción de la disponibilidad de nutrientes.

Como tal, en otro aspecto del uso, se proporcionan métodos de tratamiento o prevención de la obesidad, en el que el método comprende administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido PPF a un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto obeso o con sobrepeso. Aunque el término "obesidad" se define, en general, como un índice de masa corporal superior a 30, a los efectos de la presente

divulgación, cualquier sujeto, incluyendo aquellos con un índice de masa corporal inferior a 30, que necesite o desee reducir el peso corporal se incluye en el alcance del término "obeso". Los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa o que tienen cualquier forma de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo 1, de tipo 2 o gestacional) se pueden beneficiar de dicho método.

5 En otros aspectos de la invención, los polipéptidos PPF de acuerdo con las reivindicaciones son para su uso en métodos de reducción de la ingesta de alimentos, reducción de la disponibilidad de nutrientes, generación de pérdida de peso, modificación de la composición corporal, o alteración del contenido de energía o aumento del gasto energético del organismo, tratamiento de la diabetes mellitus y mejora del perfil lipídico (incluyendo la reducción de los niveles de colesterol LDL y/o triglicéridos, y/o el cambio de los niveles de colesterol HDL), en los que los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un polipéptido PPF de la invención. En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF de la invención se usan para tratar o prevenir afecciones o trastornos que se pueden aliviar mediante la reducción de la disponibilidad de nutrientes en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un polipéptido PPF de la invención. 10 Dichas afecciones y trastornos incluyen, pero sin limitación, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, trastornos de la alimentación, resistencia a la insulina, obesidad y diabetes mellitus de cualquier tipo. 15

Sin pretender quedar limitados por la teoría, se cree que los efectos de los polipéptidos PPF de la presente invención, administrados a nivel periférico, en la reducción de la ingesta de alimentos, en el retraso del vaciado gástrico, en la reducción de la disponibilidad de nutrientes y en la generación de pérdida de peso se determinan por interacciones con una o más clases únicas de receptores de, o similares a, los de la familia de los PP. Más particularmente, parece que están implicados un receptor o receptores similares a los receptores con preferencia por PYY (o Y7). 20

Los ensayos adicionales útiles para la invención incluyen aquellos que pueden determinar el efecto de los compuestos de PPF sobre la composición corporal. Un ensayo ilustrativo puede ser aquel que implica la utilización de un modelo de ratón con obesidad inducida por la dieta (OID) para la enfermedad metabólica. Antes del período de tratamiento, se pueden alimentar ratones C57BL/6J macho con una dieta rica en grasas (N° D12331, 58 % de las calorías de la grasa; Research Diets, Inc.) durante 6 semanas a partir de las 4 semanas de edad. Durante el estudio, los ratones pueden seguir comiendo su dieta rica en grasas. El agua se puede proporcionar a voluntad durante todo el estudio. Un grupo de ratones no obesos de edad similar se puede alimentar con una dieta baja en grasa (N° D12329, 11 % de calorías de grasa) a efectos de comparación de los parámetros metabólicos con los grupos de OID. 25

Se pueden implantar en los ratones OID bombas osmóticas intraescapulares subcutáneas (SC) para la administración bien de vehículo (dimetilsulfóxido [DMSO] al 50 % en agua), n = 20, o un compuesto de la invención, n = 12. Las bombas del último grupo se pueden configurar para administrar cualquier cantidad, por ejemplo, 1.000 µg/kg/d de un compuesto de la invención durante 7 días. 30

Los pesos corporales y la ingesta de alimentos se pueden medir en intervalos regulares a lo largo de los períodos de estudio. El cociente respiratorio (RQ, definido como la producción de CO₂ entre el consumo de O₂) y la tasa metabólica se pueden determinar usando la calorimetría indirecta de todo el animal (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH). Los ratones se pueden sacrificar mediante sobredosis de isoflurano, y medirse un índice de adiposidad (peso de la capa de grasa epididimal bilateral). Por otra parte, antes de la determinación del peso del epidídimo, se puede analizar la composición corporal (masa magra, masa grasa) de cada ratón usando un instrumento de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) según las instrucciones del fabricante (Lunar Piximus, GE Imaging System). En algunas realizaciones, los polipéptidos PPF de la invención son aquellos que tienen una potencia en uno de los ensayos descritos en el presente documento (incluyendo los ensayos de ingesta de alimentos, vaciado gástrico, secreción pancreática, reducción de peso o composición corporal) que es superior a la potencia de PP, NPY, PYY o PYY(3-36) en ese mismo ensayo. 35 40 45 50

Además de la mejora de la hipertensión en sujetos en necesidad de ello como resultado de la reducción de la ingesta de alimentos, de la pérdida de peso o del tratamiento de la obesidad, los compuestos de la divulgación se pueden usar para tratar la hipotensión como se describe en el Ejemplo 4. 55

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para potenciar, inducir, aumentar o restablecer la respuesta a la glucosa en los islotes o las células pancreáticas. Dichas acciones pueden ser útiles para tratar o prevenir afecciones asociadas con trastornos metabólicos tales como los descritos anteriormente y en la solicitud de patente de EE.UU. N° US20040228846. Los ensayos de determinación de dicha actividad son conocidos en la técnica. Por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. publicada US20040228846, se describen ensayos para el aislamiento y cultivo de islotes, así como la determinación de la maduración de los islotes fetales. En los ejemplos de la solicitud de patente US20040228846, los péptidos hormonales derivados del intestino incluyendo el polipéptido pancreático (PP), neuropéptido Y (NPY), neuropéptido K (NPK), PYY, secretina, el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y la bombesina se adquirieron en Sigma. La colagenasa de tipo XI se obtuvo en Sigma. El medio de cultivo RPMI 1640 y el suero bovino fetal se obtuvieron en Gibco. Se adquirió un kit de radioinmunoensayo que contenía anticuerpo anti-insulina (kit [¹²⁵I]-RIA) en Linco, St Louis. 60 65

Se obtuvieron islotes de ratas tras el parto de edad P-02. Se obtuvieron islotes de ratas adultas de 6-8 semanas de vida. Se obtuvieron islotes de rata fetales de la siguiente manera. Se sacrificaron ratas preñadas en el vigésimo primer día de gestación. Se retiraron los fetos de los úteros. Se diseccionaron 10-14 páncreas de cada camada y se lavaron dos veces en tampón de Hanks. Se combinaron los páncreas, se suspendieron en 6 ml de colagenasa a 1 mg/ml (tipo XI, Sigma) y se incubaron a 37 °C durante 8-10 minutos con agitación constante. Se detuvo la digestión añadiendo 10 volúmenes de tampón de Hanks enfriado con hielo, seguidos de tres lavados con tampón de Hanks. A continuación, se purificaron los islotes por gradiente de Ficoll y se cultivaron en suero bovino fetal al 10 % (FBS)/medio RPMI con o sin adición de IBMX 1 μM. Al final de cinco días, se recogieron 20 islotes manualmente de cada tubo y se ensayó la liberación de insulina estática. Por lo general, los islotes se lavaron primero con tampón KRP y después se incubaron con 1 ml de tampón KRP que contenía glucosa 3 mM (nivel bajo) durante 30 minutos a 37 °C con agitación constante. Después de recoger el sobrenadante, se incubaron los islotes con glucosa 17 mM (nivel alto) durante una hora a 37 °C. Se ensayó la insulina liberada a partir de la estimulación con nivel bajo o alto de glucosa mediante radioinmunoensayo (RIA) usando el kit [¹²⁵I]-RIA. Se cultivaron islotes fetales E21 durante 5 días en presencia de 200 ng/ml de PYY, PP, CCK, NPK, NPY, secretina, GLP-1 o bombesina.

También se proporciona un ensayo *in vivo* ilustrativo usando el modelo de rata endogámica (> F30 generaciones), de ratas macho obesas diabéticas Zucker (ZDF), que expresa espontáneamente la diabetes en todos los machos fa/fa alimentados con una dieta estándar para roedores Purina 5008. En los machos fa/fa ZDF, la hiperglucemia comienza a desarrollarse aproximadamente a las siete semanas de vida, y los niveles de glucosa (con alimentación) normalmente alcanzan los 500 mg/dl en torno a las 10 a 11 semanas de vida. Los niveles de insulina (con alimentación) son altos durante el desarrollo de la diabetes. Sin embargo, hacia las 19 semanas de vida, la insulina cae hasta aproximadamente el nivel de las ratas de control delgadas de la misma camada. Los niveles de triglicéridos y colesterol en plasma de las ratas obesas son normalmente superiores a los de las ratas delgadas. En el ensayo, tres grupos de ratas ZDF de 7 semanas de vida, con 6 ratas por grupo, recibieron el tratamiento de infusión por bomba ALZA durante 14 días: 1) control del vehículo, 2) y 3), PYY con dos dosis diferentes, 100 pmol/kg/hora y 500 pmol/kg/h, respectivamente. Se tomaron cuatro medidas antes de la infusión y después de la infusión en el día 7 y día 14: se ensayaron 1) el nivel de glucosa en plasma; 2) el nivel de insulina en plasma; y 3) el nivel de triglicéridos en plasma (TG), así como la tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Por consiguiente, estos ensayos se pueden usar con los compuestos de la invención para ensayar la actividad deseada.

Otros usos contemplados para los polipéptidos PPF incluyen métodos de reducción de las concentraciones de aluminio (Al) en el sistema nervioso central (véase la patente de EE.UU. N° 6.734.166) para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Los ensayos para determinar los efectos en el Al se conocen en la técnica y se pueden encontrar en la Patente de EE.UU. N° 6.734.166 usando ratones diploides y Ts. Estos ratones se alojaron individualmente en jaulas de polipropileno o de metabolismo de marca Nalgene® y se les concedieron tres días para adaptarse a las jaulas antes de la experimentación. Los ratones tenían libre acceso a la comida (LabDiet® NIH Rata y Moust/Auto 6F5K52, St. Louis, Mo.) y al agua durante el experimento a excepción de las 16 horas antes de la eutanasia, cuando no se proporcionaron alimentos. Los ratones recibieron inyecciones subcutáneas diarias de compuesto activo o de solución salina. Los ratones fueron sacrificados al final del día 13 para un experimento y del día 3 para otro, y se recogieron muestras. Se pesaron muestras de cerebro de los ratones en revestimientos de teflón limpios y se prepararon para el análisis por digestión bajo microondas en ácido nítrico de bajo grado de oligoelementos. A continuación, se analizaron muestras para determinar el contenido de Al usando espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (Nuttall *et al.*, *Annals of Clinical and Laboratory Science* 25, 3, 264-271 (1995)). Toda la manipulación de tejidos durante el análisis se llevó a cabo en un ambiente limpio utilizando sistemas de filtración de aire HEPA para minimizar la contaminación de fondo.

Los compuestos de la divulgación presentan una amplia selección de actividades biológicas, algunas relacionadas con sus propiedades antisecretoras y antiespasmódicas. Los compuestos pueden suprimir las secreciones gastrointestinales mediante la interacción directa con las células epiteliales o, tal vez, mediante la inhibición de la secreción de las hormonas o los neurotransmisores que estimulan la secreción intestinal. Las propiedades antisecretoras incluyen la inhibición de las secreciones gástricas y/o pancreáticas, y pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de enfermedades y trastornos, incluyendo gastritis, pancreatitis, esófago de Barrett y enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Los compuestos de la divulgación son útiles en el tratamiento de cualquier número de trastornos gastrointestinales (véase, por ejemplo, "Harrison's Principles of Internal Medicine", McGraw-Hill Inco, Nueva York, XII Ed.) que están asociados con el exceso de electrolito intestinal y secreción de agua, así como con la reducción de la absorción, por ejemplo, diarrea infecciosa, diarrea inflamatoria, síndrome del intestino corto o la diarrea que generalmente se produce después de procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, la ileostomía. Los ejemplos de diarrea infecciosa incluyen, sin limitación, la diarrea viral aguda, diarrea bacteriana aguda (por ejemplo, *Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium*, o diarrea debida a infecciones por protozoos) o la diarrea del viajero (por ejemplo, virus de Norwalk o rotavirus). Los ejemplos de diarrea inflamatoria incluyen, sin limitación, síndrome de malabsorción, esprue tropical, pancreatitis crónica, enfermedad de Crohn, diarrea y síndrome de intestino irritable. También se ha descubierto que los péptidos de la invención se pueden usar para tratar una situación de emergencia o potencialmente mortal que implique un trastorno gastrointestinal, por ejemplo, después de la cirugía o debido al cólera.

Los compuestos de la divulgación también pueden ser útiles para tratar o prevenir el daño intestinal en vez de tratar simplemente los síntomas asociados con el daño intestinal (por ejemplo, diarrea). Dicho daño en el intestino puede ser, o producirse como consecuencia de, colitis ulcerosa, enfermedad intestinal inflamatoria, atrofia intestinal, pérdida de mucosa intestinal y/o pérdida de la función de la mucosa intestinal (véase el documento WO 03/105763).

Un modelo de rata simple y reproducible de la inflamación colónica crónica se ha descrito previamente por Morris G. P., *et al.*, "Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon", *Gastroenterology*. 1989; 96:795-803. Muestra una duración relativamente larga de la inflamación y la ulceración, proporcionando una oportunidad para estudiar la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria del colon de una manera controlada específicamente, y para evaluar nuevos tratamientos potencialmente aplicables a la enfermedad inflamatoria intestinal en seres humanos.

Los ensayos para dicha actividad, como se describe en el documento WO 03/105763, incluyen ratas HSD macho de 11 semanas de vida, que varían de 250 a 300 gramos, situadas en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12, y con acceso libre a comida estándar para roedores (Teklad LM 485, Madison, WI) y agua. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 24 horas antes del experimento. Las ratas fueron anestesiadas con isoflurano al 3 %, y se colocaron en un lecho calefactor regulado a 37 °C. Se insertó una aguja de sonda por vía rectal hasta el colon 7 cm. Se administró ácido hapteno-trinitrobenzenosulfónico (TNBS) disuelto en etanol al 50 % (v/v) en el lumen del colon a través de la aguja de sonda a una dosis de 30 mg/kg, en un volumen total de 0,4 a 0,6 ml, según lo descrito por Mazelin, *et al.*, "Protective role of vagal afferents in experimentally-induced colitis in rats", *Juton Nerv Syst*. 1998;73:38 45. Los grupos de control recibieron solución salina (NaCl al 0,9 %) intracolónicamente.

Cuatro días después de la inducción de la colitis, se diseccionó el colon de ratas anestesiadas, que luego fueron sacrificadas por decapitación. Se midieron los pesos de los colones y bazos extirpados, y se fotografiaron los colones para clasificar el daño morfológico bruto. La inflamación se definió como las regiones de hiperemia y engrosamiento de la pared intestinal.

Los compuestos de la divulgación también se pueden usar para tratar o prevenir tumores pancreáticos (por ejemplo, inhibir la proliferación de los tumores pancreáticos). Los métodos de la divulgación incluyen la reducción de la proliferación de células tumorales. Los tipos de células de tumores pancreáticos benignos que pueden tratarse de acuerdo con la presente divulgación incluyen adenomas quísticos serosos, tumores microquísticos y tumores quísticos sólidos. El método también es eficaz en la reducción de la proliferación de células de tumores pancreáticos malignos tales como carcinomas que surgen de los conductos, acinos o islotes del páncreas. La patente de Estados Unidos N° 5.574.010 proporciona ensayos ilustrativos para analizar las propiedades antiproliferativas. Por ejemplo, la patente .010 establece que PANC-1 y MiaPaCa-2 son dos líneas celulares de cáncer de adenocarcinoma de páncreas humano que están disponibles en el mercado en proveedores tales como la colección americana de cultivos tipo, ATCC (Rockville, Md.). Las dos células tumorales se cultivaron en medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero bovino fetal al 10 %, 29,2 mg/l de glutamina, 25 µg de gentamicina, 5 ml de penicilina, estreptomycin y solución de fungizona (JRH Biosciences, Lenexa, Kans.) a 37 grados centígrados en una incubadora de CO₂ al 5 % revestida de agua NAPCO. Se desprendieron todas las líneas celulares con tripsina al 0,25 % (Clonetics, San Diego, Calif.) de una a dos veces por semana cuando se alcanzó una monocapa confluyente de células tumorales. Se aglomeraron las células durante 7 minutos a 500 g en un centrifugador refrigerado a 4 grados centígrados, y se volvieron a suspender en medio de cultivo RPMI 1640 enriquecido exento de tripsina. Se contaron las células viables en un portaobjetos hemocitométrico con azul de tripano

Se añadieron diez mil, 20.000, 40.000 y 80.000 células de cada tipo a placas de microcultivo de 96 pocillos (Costar, Cambridge, Mass.) en un volumen total de 200 µl de medio de cultivo por pocillo. Se dejó que las células se adhirieran durante 24 horas antes de la adición del péptido PYY o de ensayo. Antes de la adición de los péptidos, se cambiaron los medios de cultivo por medios de cultivo recién preparados. Se prosiguió con la incubación *in vitro* de las células tumorales pancreáticas, ya sea con PYY o con compuesto de ensayo durante 6 horas y 36 horas. Se añadió PYY a las células a dosis de 250 pmol, 25 pmol y 2,5 pmol por pocillo (N = 14). Se añadió el compuesto de ensayo a los cultivos de células a dosis de 400 pmol, 40 pmol y 4 pmol por pocillo. Los pocillos de control recibieron 2 µl de solución salina al 0,9 % para imitar el volumen y la perturbación física en las células tumorales adheridas. Cada placa de 96 pocillos contenía 18 pocillos de control para permitir la comparación dentro de cada placa durante la experimentación. Se repitieron seis veces las placas de noventa y seis (96) pocillos, con concentraciones variables de PYY y compuesto de ensayo tanto en las células PANC-1 como en las células MiaPaCa-2.

Al final del período de incubación, se añadió bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazolil-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, bromuro de MTT-tetrazolio (Sigma, St. Louis, Mo) a los medios de cultivo recién preparados a 0,5 mg/ml. Se cambiaron los medios de cultivo y se incubaron las células tumorales durante 4 horas con bromuro de MTT-tetrazolio a 37 grados centígrados. Al final de la incubación, se aspiraron los medios de cultivo. Se disolvieron los precipitados de cristal formazón en 200 µl de sulfóxido de dimetilo (Sigma, St. Louis, Mo.). Se realizó la cuantificación de formazón solubilizado mediante la obtención de lecturas de absorción a 500 nm de longitud de onda en un lector de ELISA (Molecular Devices, Menlo Park, Calif.). El ensayo de MTT mide la actividad deshidrogenasa dependiente de NADH mitocondrial, y ha sido uno de los métodos más sensible y fiable para cuantificar las respuestas quimioterapéuticas *in vitro* de las células tumorales. (Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monk, A., Hursey, M. L., Dzerwinski, M. J., Fine, D. L., Abbott, B. J., Mayo, J. G., Shoemaker, R. H. y Boyd, M. R., "Feasibility of drug screening with panels of human tumor

cell lines using a microculture tetrazolium assay", *Cancer Res.*, 48:589-601, 1988; Carmichael, J., DeGraff, W. G., Gazdar, A. F., Minna, J. D. y Mitchell, J. B., "Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: Assessment of chemosensitivity testing". *Cancer Res.*, 47:936-942, 1987; McHale, A. P., McHale, L., "Use of a tetrazolium based colorimetric assay in assessing photoradiation therapy in vitro". *Cancer Lett.*, 41:315-321, 1988; y Saxton, R. E., Huang, M. Z., Plante D., Fetterman, H. F., Lufkin, R. B., Soudant, J., Castro, D. J., "Laser and daunomycin chemophototherapy of human carcinoma cells". *J. Clin. Laser Med. and Surg.*, 10(5):331-336, 1992). Se analizaron los análisis de las lecturas de absorción a 550 nm mediante la agrupación de los pocillos de las mismas condiciones de ensayo y la verificación de las diferencias producidas entre el control y los diversos tratamientos de concentraciones de péptidos por ANOVA de una vía.

También se proporciona un ensayo *in vivo* ilustrativo. Se examinó el adenocarcinoma ductal pancreático humano Mia Paca-2 para la inhibición del crecimiento *in vivo* por el péptido YY y el compuesto de ensayo. Se transplantaron ortotópicamente de 70.000 a 100.00 células Mia PaCa-2 humanas a 48 ratones atímicos macho. Después de una semana, se trataron los animales bien con PYY o con compuesto de ensayo a 200 pmol/kg/h a través de minibombas osmóticas durante cuatro semanas. Los cultivos apareados recibieron solución salina. En el sacrificio, se midieron tanto el tamaño como la masa del tumor. Los ratones de control resultaron tener un crecimiento significativo del cáncer humano dentro del páncreas según lo evidenciado por los cortes histológicos. A las 9 semanas, el noventa por ciento (90 %) de los ratones de control tenía enfermedad metastásica sustancial. La masa tumoral se redujo en un 60,5 % en los ratones tratados con compuesto de ensayo y en un 27 % en los ratones tratados con PYY.

Los polipéptidos PPF se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Estos compuestos farmacéuticos pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las desveladas en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin. Véase también Wang, Y. J. y Hanson, M. A. "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers", *Journal of Parenteral Science and Technology*, Informe técnico nº 10, Sup. 42:2S (1988).

Los polipéptidos PPF pueden proporcionarse en forma de dosis unitaria. Por ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces del polipéptido PPF para afectar a la composición corporal variarán con muchos factores, incluyendo la edad y el peso del paciente, la condición física del paciente, su uso en combinación con otros tratamientos, el objetivo final que se quiere lograr tal como la pérdida de peso general y/o el mantenimiento o el aumento de la masa corporal magra, así como otros factores. Sin embargo, las dosis típicas pueden contener desde un límite inferior de aproximadamente 0,05 µg, aproximadamente 0,1 µg, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 5 µg, aproximadamente 10 µg, aproximadamente 50 µg, aproximadamente 75 µg o aproximadamente 100 µg, hasta un límite superior de aproximadamente 50 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 500 µg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg del compuesto farmacéutico al día. También se contemplan otros intervalos de dosis tales como 0,1 µg a 1 mg del compuesto por dosis o de aproximadamente 0,001 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg por dosis. En algunas divulgaciones, el polipéptido PPF de la invención se administra periféricamente a una dosis de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 5 mg al día en sola dosis o en dosis divididas o liberación continua controlada, o de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg por dosis, o de aproximadamente 0,05 µg/kg a aproximadamente 250 µg/kg. En algunas divulgaciones, el polipéptido PPF se administra a una dosis por debajo de aproximadamente 50 µg/kg. Las dosis de estos intervalos variarán con la potencia de cada análogo o derivado y, como es evidente, pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

Las dosis diarias se pueden administrar en dosis unitarias diferenciadas, proporcionadas de forma continua en un período de 24 horas o cualquier parte de dicho período de 24 horas. El número de dosis al día puede ser de 1 a aproximadamente 4 al día, aunque podría ser mayor. La administración continua puede ser en forma de una infusión continua. Otras dosis ilustrativas contempladas y tasas de infusión incluyen de 0,005 nmol/kg a aproximadamente 20 nmol/kg por dosis diferenciada dosis o de aproximadamente 0,01 pmol/kg/min a aproximadamente 10 pmol/kg/min en una infusión continua. Estas dosis e infusiones se pueden administrar mediante cualquier método convencional conocido o periférico que se desarrolle en el futuro, por ejemplo, por vía intravenosa (iv), intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, la liberación prolongada); administración subcutánea (s. c.), por vía oral, sublingual, nasal, anal, vaginal o transdérmica, o por implantación quirúrgica en un determinado sitio. La dosis/administración total ilustrativa de la composición farmacéutica administrada por vía i.v. puede ser de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 8 mg al día, mientras que la dosis/administración total de la composición farmacéutica administrada s.c. puede ser de aproximadamente 6 µg a aproximadamente 16 mg al día.

En un aspecto general, los polipéptidos PPF de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en los métodos de la invención pueden incluir el uso de otros compuestos de regulación del peso corporal o de la grasa corporal en combinación con un polipéptido PPF. En los polipéptidos PPF de la presente invención, se puede administrar un PYY, agonista de PYY o polipéptido PPF de la invención por separado o junto con uno o más de otros compuestos y

composiciones que presentan una acción de largo plazo o de corto plazo para reducir la disponibilidad de nutrientes, la ingesta de alimentos, el peso corporal, el aumento del peso corporal, o para alterar la composición corporal, por ejemplo. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, otros compuestos y otras composiciones que comprenden una amilina, un agonista de la amilina o un análogo agonista de la amilina, calcitonina de salmón, una colecistocinina (CCK) o agonista de CCK, una leptina (proteína OB) o agonista de leptina, una exendina o análogo agonista de la exendina, un péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 o análogo agonista de GLP-1, CCK, agonistas de CCK, calcitonina, agonistas de la calcitonina, antagonistas del receptor CB1 de cannabinoides de molécula pequeña, rimonabant, inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, sibutramina, fentermina y otros fármacos comercializados para el tratamiento de la obesidad, tales como el control del apetito. Estos compuestos se pueden administrar en combinación, simultánea o secuencialmente. Los agonistas de la amilina adecuados incluyen, por ejemplo, amilina humana [^{25,28,29}Pro-] (también conocida como "pramlintida" y que se describe en las patentes de EE.UU. N° 5.686.511 y 5.998.367) y la calcitonina de salmón. En algunas realizaciones, la CCK usada es CCK octopeptídica (CCK-8). La leptina se describe en, por ejemplo, (Pelley *et al*, *Science* 269:540-3 (1995); Halaas *et al*, *Science* 269:543-6 (1995); Campfield *et al*, *Science* 269: 546-9 (1995)). Las exendinas adecuadas incluyen exendina-3 y exendina-4, y los compuestos agonistas de la exendina incluyen, por ejemplo, los descritos en las publicaciones PCT WO 99/07404, WO 99/25727 y WO 99/25728.

Producción y purificación de polipéptidos

Los polipéptidos PPF descritos en el presente documento se pueden preparar usando técnicas recombinantes o técnicas de síntesis química de péptidos convencionales conocidas en la materia, por ejemplo, usando un sintetizador automático o semi-automático de péptidos, o ambos

Los polipéptidos PPF de la invención se pueden sintetizar en solución o sobre un soporte sólido de acuerdo con técnicas convencionales. Hay varios sintetizadores automáticos disponibles en el mercado, y se pueden usar de acuerdo con protocolos conocidos. Véase, por ejemplo, Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", II ed., Pierce Chemical Co. (1984); Tam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 105: 6442 (1983); Merrifield, *Science* 232: 341-7 (1986); y Barany y Merrifield, "The Peptides", Gross and Meienhofer, eds., Academic Press, Nueva York, 1-284 (1979). La síntesis de péptidos en fase sólida se puede llevar a cabo con un sintetizador de péptidos automático (por ejemplo, Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, California) usando el sistema NMP/HOBt (Opción 1), y la química de tBoc o Fmoc (véase, "Applied Biosystems User's Manual for the ABI 430A Peptide Synthesizer", Versión 1.3B, 1 de julio de 1988, apartado 6, pág. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, California) con protección. Los péptidos también se pueden ensamblar usando un sintetizador ChemTech avanzado (Modelo MPS 350, Louisville, Kentucky). Los péptidos se pueden purificar mediante RP-HPLC (preparativa y analítica) usando, por ejemplo, un sistema Waters Delta Prep 3000 y una columna preparativa C4, C8 o C18 (10 μ , 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, California). La proteína activa se puede sintetizar fácilmente y luego detectarla en ensayos de detección diseñados para identificar péptidos reactivos.

Como alternativa, los polipéptidos PPF de la presente invención se pueden producir mediante técnicas recombinantes bien conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", II ed, Cold Spring Harbor (1989). Estos polipéptidos análogos de PYY producidos mediante tecnologías recombinantes se pueden expresar a partir de un polinucleótido. Un experto en la materia apreciará que los polinucleótidos, incluyendo ADN y ARN, que codifican dichos polipéptidos análogos de PYY codificados se pueden obtener a partir de ADNc de PYY de tipo silvestre, teniendo en cuenta la degeneración del uso del codón. Estas secuencias de polinucleótidos pueden tener codones que faciliten la transcripción y la traducción del ARNm en hospedadores microbianos. Dichas secuencias de fabricación se pueden construir fácilmente de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento WO 83/04053. Los polinucleótidos anteriores también pueden codificar opcionalmente un resto de metionilo N-terminal. Los compuestos no peptídicos útiles en la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar aminoácidos que contienen fosfato y los péptidos que contienen dichos aminoácidos usando métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bartlett y Landen, *Bioorg. Chem.* 14: 356-77 (1986).

Se puede utilizar una variedad de sistemas de vector de expresión/hospedador para contener y expresar una secuencia de codificación de polipéptidos PPF. Estos incluyen, pero sin limitación, microorganismos tales como bacterias transformadas con vectores de expresión de ADN de bacteriófago, plásmido o cósmido recombinantes; levadura transformada con vectores de expresión de levadura; sistemas de células de insecto infectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células vegetales transfectados con vectores de expresión de virus (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión bacterianos (por ejemplo, plásmido Ti o pBR322); o sistemas de células animales. Las células de mamífero que son útiles en las producciones de proteínas recombinantes incluyen, pero sin limitación, células VERO, células HeLa, líneas de células de ovario de hámster chino (CHO), células COS (tales como COS-7), células WI 38, BHK, HepG2, 3T3, RIN, MDCK, A549, PC12, K562 y 293. Más adelante, en el presente documento, se describen protocolos ilustrativos para la expresión recombinante de la proteína.

Como tales, las secuencias de polinucleótidos proporcionadas por la invención son útiles en la generación de vectores nuevos y útiles de ADN viral y de plásmido, células hospedadores procariotas y eucariotas transformadas y

transfectas nuevas y útiles (incluyendo células bacterianas, de levadura y de mamífero desarrolladas en cultivo), y métodos nuevos y útiles de crecimiento en cultivo de dichas células hospedadoras capaces de realizar la expresión de los presentes polipéptidos PPF. Las secuencias de polinucleótidos que codifican los polipéptidos PPF del presente documento pueden ser útiles para la terapia génica en casos en los que se aliviaría la subproducción de PP, PYY o NPY, o se cubriría la necesidad de mayores niveles de este tipo.

La presente divulgación también proporciona procesos para la producción de ADN recombinante de los presentes polipéptidos PPF. Se proporciona un proceso de producción de los polipéptidos PPF a partir de una célula hospedadora que contiene ácidos nucleicos que codifican dichos polipéptidos PPF que comprende: (a) cultivar dicha célula hospedadora que contiene polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos PPF en condiciones que faciliten la expresión de dicha molécula de ADN; y (b) obtener dichos polipéptidos PPF.

Las células hospedadoras pueden ser procariotas o eucariotas, e incluyen bacterias, células de mamífero (tales como células de ovario de hámster chino (CHO), células de mono, células de riñón de cría de hámster, células de cáncer u otras células), células de levadura y células de insectos.

Los sistemas hospedadores de mamífero para la expresión de la proteína recombinante también son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cepas de células hospedadoras se pueden seleccionar para una determinada capacidad con el fin de procesar la proteína expresada o de producir ciertas modificaciones posteriores a la traducción que sean de utilidad para proporcionar la actividad de la proteína. Dichas modificaciones del polipéptido incluyen, pero sin limitación, acetilación, carboxilación, glucosilación, fosforilación, lipidación y acilación. El procesamiento posterior a la traducción, que escinde una forma "prepro" de la proteína, también puede ser importante para la inserción, el plegamiento y/o la función correctos. Las diferentes células hospedadoras, tales como CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38, y similares, tienen maquinaria celular específica y mecanismos característicos para dichas actividades posteriores a la traducción, y se pueden seleccionar para asegurar la modificación y el procesamiento correctos de la proteína foránea introducida.

Como alternativa, se puede emplear un sistema de levadura para generar los polipéptidos PPF de la presente invención. La región de codificación del ADNc del polipéptido PPF se amplifica por PCR. Se amplifica un ADN que codifica la secuencia líder de levadura pre-pro- α a partir de ADN genómico de levadura en una reacción de PCR usando un cebador que contiene 1-20 nucleótidos del gen del factor de apareamiento α y otro cebador complementario a los nucleótidos 255-235 de este gen (Kurjan y Herskowitz, *Cell*, 30: 933-43 (1982)). La secuencia de codificación líder pre-pro- α y fragmentos de la secuencia de codificación del polipéptido PPF se ligan en un plásmido que contiene el promotor de la alcohol deshidrogenasa de levadura (ADH2), de modo que el promotor dirige la expresión de una proteína de fusión que consiste en el factor pre-pro- α fusionado al polipéptido PPF maduro. Según las enseñanzas de Rose y Broach, *Meth. Enz.* 185: 234-79, Goeddel ed., Academic Press, Inc., San Diego, California (1990), el vector incluye además un terminador de la transcripción de ADH2 secuencia abajo del sitio de clonación, el origen de replicación de "2 micrómetros" de la levadura, el gen leu-2d de la levadura, los genes REP1 y REP2 de la levadura, el gen β -lactamasa de *E. coli* y un origen de replicación de *E. coli*. Los genes β -lactamasa y leu-2d proporcionan la selección en bacterias y levaduras, respectivamente. El gen leu-2d también facilita el aumento del número de copias del plásmido en la levadura para inducir niveles más altos de expresión. Los genes REP1 y REP2 codifican proteínas implicadas en la regulación del número de copias del plásmido.

La construcción de ADN descrita en el párrafo anterior se transforma en células de levadura usando un método conocido, por ejemplo, el tratamiento con acetato de litio (Steams *et al.*, *Meth. Enz.* 185: 280-97 (1990)). El promotor de ADH2 se induce tras el agotamiento de la glucosa en el medio de crecimiento (Price *et al.*, "Gene" 55:287 (1987)). La secuencia pre-pro- α afecta a la secreción de la proteína de fusión de las células. Simultáneamente, la proteína de levadura KEX2 escinde la secuencia pre-pro de los polipéptidos análogos de PYY maduros (Bitter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 81: 5330-4 (1984)).

Los polipéptidos PPF de la invención también se pueden expresar de forma recombinante en levadura usando un sistema de expresión disponible en el mercado, por ejemplo, el sistema de expresión de *Pichia* (Invitrogen, San Diego, California), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este sistema también se basa en la secuencia pre-pro- α para dirigir la secreción, pero la transcripción de la inserción es dirigida por el promotor de alcohol oxidasa (AOX1) tras la inducción con metanol. El polipéptido PPF secretado se purifica del medio de crecimiento de la levadura mediante, por ejemplo, los métodos usados para purificar el polipéptido PPF de sobrenadantes de células bacterianas y de mamífero.

Como alternativa, los ADNc que codifican los polipéptidos análogos de PYY pueden clonarse en el vector de expresión de baculovirus pVL1393 (PharMingen, San Diego, California). Este vector que contiene los polipéptidos PPF se usa luego de acuerdo con las instrucciones del fabricante (PharMingen) para infectar células de *Spodoptera frugiperda* en medios exentos de proteínas sF9 y para producir proteína recombinante. La proteína se purifica y se concentra a partir de los medios usando una columna de heparina-sefarosa (Pharmacia, Piscataway, New Jersey) y columnas de calibrado molecular secuenciales (Amicon, Beverly, Massachusetts), y se vuelve a suspender en PBS.

El análisis de SDS-PAGE muestra una sola banda y confirma el tamaño de la proteína, y la secuenciación de Edman en un secuenciador de péptidos Proton 2090 confirma su secuencia N-terminal.

5 Por ejemplo, la secuencia de ADN que codifica el polipéptido análogo de PYY maduro predicho se puede clonar en un plásmido que contenga un promotor deseado y, opcionalmente, una secuencia líder (véase, por ejemplo, Better *et al.*, *Science* 240:1041-3 (1988)). La secuencia de dicha construcción se puede confirmar mediante secuenciación automática. El plásmido se transforma entonces en *E coli*, cepa MC1061, usando procedimientos convencionales que emplean la incubación con CaCl_2 y el tratamiento de choque térmico de las bacterias (Sambrook *et al.*, *supra*).
10 Las bacterias transformadas se cultivan en medio LB suplementado con carbenicilina, y la producción de la proteína expresada se induce mediante el cultivo en un medio adecuado. Si está presente, la secuencia líder afectará a la secreción del polipéptido análogo de PYY maduro y se escindirán durante la secreción. La proteína recombinante secretada se purifica del medio de cultivo bacteriano mediante el método descrito más adelante en el presente documento.

15 Como alternativa, los polipéptidos PPF de la invención se pueden expresar en un sistema de insecto. Los sistemas de insecto para la expresión de proteínas son bien conocidos para los expertos en la materia. En uno de dichos sistemas, se usa el virus de la poliedrosis nuclear *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes foráneos en células de *Spodoptera frugiperda* o en larvas de *Trichoplusia*. La secuencia codificante del polipéptido PPF se clona en una región no esencial del virus, tal como el gen de la polihedrina, y se coloca bajo el control del promotor de la polihedrina. La inserción exitosa del polipéptido análogo de PYY inactivará el gen de la polihedrina y producirá virus recombinante carente de la cubierta de la proteína de la cubierta. Los virus recombinantes se usan luego para infectar células de *S. frugiperda* o larvas de *Trichoplusia* en las que se expresa el polipéptido análogo de PYY (Smith *et al.*, *J. Virol.* 46: 584 (1983); Engelhard *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91: 3224-7 (1994)).

25 En otro ejemplo, la secuencia de ADN que codifica el polipéptido PPF se puede amplificar por PCR y clonar en un vector apropiado, por ejemplo, pGEX-3X (Pharmacia, Piscataway, Nueva Jersey). El vector pGEX se diseña para producir una proteína de fusión que comprenda glutatión-S-transferasa (GST), codificada por el vector, y una proteína codificada por un fragmento de ADN insertado en el sitio de clonación del vector. Se pueden generar cebadores para la PCR que incluyan, por ejemplo, un sitio de escisión apropiado. La proteína de fusión recombinante se puede escindir entonces de la porción GST de la proteína de fusión. La construcción de pGEX-3X/polipéptido análogo de PYY se transforma en células XL-1 Blue de *E coli* (Stratagene, La Jolla, California), y los transformantes individuales se aíslan y se cultivan a 37 °C en medio LB (suplementado con carbenicilina) a una densidad óptica a longitud de onda de 600 nm de 0,4, seguido de una incubación adicional durante 4 horas en presencia de isopropil- β -D-tiogalactopiranosido 0,5 mM (Sigma Chemical Co., St Louis, Missouri). El ADN de plásmido de transformantes individuales se purifica y se secuencia parcialmente usando un secuenciador automático para confirmar la presencia de la inserción del gen que codifica el polipéptido PPF deseado en la orientación apropiada.
30

40 La proteína de fusión, que se espera que se produzca como un cuerpo de inclusión insoluble en las bacterias, se puede purificar de la siguiente manera. Se recogen las células por centrifugación; se lavan en NaCl 0,15 M, Tris 10 mM, pH 8, EDTA 1 mM; y se tratan con 0,1 mg/ml de lisozima (Sigma Chemical Co.) durante 15 min a temperatura ambiente. Se elimina el lisado por sonicación, y se aglomeran los restos celulares por centrifugación durante 10 min a 12.000 xg. Se vuelve a suspender el sedimento que contiene proteína de fusión en Tris 50 mM, pH 8, EDTA 10 mM y, en capas sobre glicerol al 50 %, y se centrifuga durante 30 min a 6000 xg. Se vuelve a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato (PBS) convencional exenta de Mg^{++} y Ca^{++} . La proteína de fusión se purifica adicionalmente fraccionando el sedimento resuspendido en un gel de poli(acrilamida) SDS desnaturante (Sambrook *et al.*, *supra*). Se empapa el gel en KCl 0,4 M para visualizar la proteína, que se escinde y se electroeluye en tampón de procesamiento en gel carente de SDS. Si la proteína de fusión de GST/polipéptido análogo de PYY se produce en bacterias en forma de una proteína soluble, se puede purificar usando el módulo de purificación de GST (Pharmacia Biotech).
50

La proteína de fusión se puede someter a digestión para escindir la GST del polipéptido análogo de PYY maduro. La reacción de digestión (20-40 μg de proteína de fusión, 20-30 unidades de trombina humana (4.000 U/mg (Sigma) en 0,5 ml de PBS) se incuba 16-48 h a temperatura ambiente y se carga en un gel de SDS-PAGE desnaturante para fraccionar los productos de reacción. El gel se empapa en KCl 0,4 M para visualizar las bandas de proteínas. La identidad de la banda de proteína correspondiente al peso molecular esperado del polipéptido análogo de PYY se puede confirmar mediante el análisis de la secuencia de aminoácidos parcial usando un secuenciador automático (Applied Biosystems, Modelo 473A, Foster City, California).
55

60 En un método de expresión recombinante de los polipéptidos PPF de la presente invención, se pueden transfectar células HEK 293 junto con plásmidos que contienen el ADNc de polipéptido análogo de PYY en el vector pCMV (promotor CMV 5', secuencia poli A HGH 3') y pSV2neo (que contiene el gen de resistencia a neo) con el método de fosfato de calcio. En algunas realizaciones, antes de la transfección, los vectores deben de linealizarse con Scal. De manera similar, se puede usar una construcción alternativa usando un vector pCMV similar al del gen de neo incorporado. Se seleccionan líneas celulares estables de clones unicelulares por dilución limitante en medios de cultivo que contienen 0,5 mg/ml de G418 (antibiótico similar a la neomicina) durante 10-14 días. Las líneas celulares
65

exploradas por ELISA o transferencia Western para detectar la expresión del polipéptido análogo de PYY, y las líneas celulares de alta expresión se expanden para un cultivo a gran escala.

En algunas divulgaciones, las células transformadas se usan para la producción de proteínas de alto rendimiento, a largo plazo, y se puede desear una expresión estable. Una vez que dichas células se transforman con los vectores que contienen los marcadores de selección junto con el casete de expresión deseado, las células se pueden dejar en cultivo durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de cambiarlas a un medio selectivo. El marcador de selección se diseña para que confiera resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento y la recuperación de las células que expresan satisfactoriamente las secuencias introducidas. Se puede hacer que proliferen grupos resistentes de células transformadas de manera estable usando técnicas de cultivo tisular apropiadas para la célula.

Para la producción de proteínas recombinantes, se puede usar una serie de sistemas de selección para recuperar las células que se han transformado. Dichos sistemas de selección incluyen, pero sin limitación, genes de la timidina quinasa del HSV, de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa y de la adenina fosforribosiltransferasa, en células tk, hgprt o aprt, respectivamente. Además, se puede usar resistencia a antimetabolitos, como base de selección para dhfr, que confiere resistencia al metotrexato; para gpt, que confiere resistencia al ácido micofenólico; para neo, que confiere resistencia al aminoglucósido G418; y además confiere resistencia al clorsulfurón; y para higo, que confiere resistencia a la higromicina. Otros genes de selección que pueden ser útiles incluyen trpB, que permite a las células utilizar indol en lugar de triptófano, o hisD, que permite a las células utilizar histinol en lugar de histidina. Los marcadores que proporcionan una indicación visual para la identificación de transformantes incluyen antocianinas, β -glucuronidasa y su sustrato, GUS y luciferasa y su sustrato, luciferina.

Muchos de los polipéptidos PPF de la presente invención se pueden producir usando una combinación de técnicas tanto de síntesis peptídica automatizada como recombinantes. Por ejemplo, un polipéptido PPF de la presente invención puede contener una combinación de modificaciones que incluyan la eliminación, sustitución e inserción por PEGilación. Dicho polipéptido PPF se puede producir en fases. En la primera fase, se puede producir un polipéptido PPF intermedio que contenga las modificaciones de eliminación, sustitución e inserción, y cualquier combinación de las mismas, mediante técnicas recombinantes como las descritas. A continuación, tras una etapa de purificación opcional como se describe en el presente documento, el polipéptido PPF intermedio se PEGila a través de modificación química con un reactivo PEGilante apropiado (por ejemplo, de Nektar Therapeutics, San Carlos, California) para producir el polipéptido PPF deseado. Un experto en la materia apreciará que el procedimiento anteriormente descrito puede generalizarse para aplicarse a un polipéptido PPF que contenga una combinación de modificaciones seleccionadas entre eliminación, sustitución, inserción, derivatización y otro medio de modificación bien conocido en la técnica y contemplado en la presente invención.

Puede ser deseable purificar los polipéptidos PPF generados por la presente invención. Los expertos en la materia conocen bien las técnicas de purificación de péptidos. Estas técnicas implican, a un nivel, el fraccionamiento en bruto del medio celular en fracciones polipeptídicas y no polipeptídicas. Habiendo separado el polipéptido del resto de proteínas, el polipéptido de interés se puede purificar adicionalmente usando técnicas cromatográficas y electroforéticas para obtener la purificación parcial o completa (o la purificación hasta la homogeneidad). Los métodos analíticos particularmente idóneos para la preparación de un péptido puro son la cromatografía de intercambio iónico, la cromatografía de exclusión, la electroforesis en gel de poliacrilamida y el isoelectroenfoco. Un método particularmente eficaz para la purificación de péptidos es la HPLC de fase inversa, seguida de la caracterización del producto purificado por cromatografía líquida/espectrometría de masas (CL/EM) y espectrometría de masas por desorción-ionización láser asistida por matriz (MALDI). La confirmación adicional de la pureza se obtiene determinando el análisis de los aminoácidos.

Determinados aspectos de la presente divulgación se refieren a la purificación, y en divulgaciones particulares, a la purificación sustancial de una proteína o de un péptido codificado. La expresión "péptido purificado", como se usa en el presente documento, pretende referirse a una composición, que se puede aislar de otros componentes, en la que el péptido se purifica a cualquier grado con respecto a su estado obtenible de manera natural. Por lo tanto, un péptido purificado también se refiere a un péptido, libre del entorno en el que se produce de manera natural.

En general, "purificado/a" se referirá a una composición peptídica que se ha sometido a fraccionamiento para eliminar otros diversos componentes, y cuya composición conserva sustancialmente su actividad biológica expresada. Cuando se usa la expresión "sustancialmente purificado/a", dicha expresión se referirá a una composición en la que el péptido forme el principal componente de la composición, tal como que constituye aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o más de los péptidos en la composición.

Los expertos en la materia conocerán bien las diversas técnicas adecuadas para su uso en la purificación de péptidos. Estas incluyen, por ejemplo, precipitación con sulfato de amonio, PEG, anticuerpos y similares; desnaturalización térmica, seguida de centrifugación; etapas de cromatografía tales como cromatografía de intercambio iónico, de filtración en gel, de fase inversa, con hidroxipatita y de afinidad; isoelectroenfoco; electroforesis en gel, y combinaciones de dichas técnicas y otras. Como se sabe en general en la técnica, se cree

que es posible cambiar el orden de la realización de las diversas etapas de purificación, u omitir determinadas etapas, y seguir dando lugar a un método adecuado para la preparación de una proteína o un péptido sustancialmente purificado.

5 No es un requisito general proporcionar siempre los péptidos en su estado más purificado. De hecho, se contempla que, en determinadas realizaciones, tengan utilidad productos menos sustancialmente purificados. La purificación
 10 parcial se puede realizar usando menos etapas de purificación en combinación, o utilizando diferentes formas del mismo esquema de purificación general. Por ejemplo, se aprecia que una cromatografía en columna de intercambio catiónico, realizada utilizando un aparato de HPLC, generalmente dará como resultado una purificación mayor "en
 veces" que la misma técnica utilizando un sistema de cromatografía a baja presión. Los métodos que presentan un menor grado de purificación relativa pueden tener ventajas en la recuperación total del producto proteico, o en el mantenimiento de la actividad de una proteína expresada.

15 Opcionalmente, es posible purificar y aislar dichos polipéptidos PPF de otros componentes obtenidos en el proceso. En la patente de EE.UU. N° 5.849.883, se pueden encontrar métodos de purificación de un polipéptido. Estos documentos describen métodos ilustrativos específicos para el aislamiento y la purificación de composiciones G-CSF que pueden ser útiles en el aislamiento y en la purificación de los polipéptidos PPF de la presente invención. Dada la divulgación de dichas patentes, es evidente que un experto en la materia sabrá que se pueden usar numerosas técnicas de purificación para purificar los polipéptidos PPF de una fuente dada.

20 También se contempla la posibilidad de emplear una combinación de cromatografía de intercambio aniónico e inmunoafinidad para producir las composiciones de polipéptido PPF purificadas de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

25 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de al menos un polipéptido PPF de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para administrar los polipéptidos PPF. Dichas composiciones pueden incluir
 30 diluyentes de diverso contenido en tampón (por ejemplo, acetato, citrato, glutamato, tartrato, fosfato, TRIS), pH y fuerza iónica; aditivos tales como tensioactivos y agentes solubilizantes (por ejemplo, monooleato de sorbitán, lecitina, Pluronic, Tween 20 y 80, polisorbato 20 y 80, propilenglicol, etanol, PEG-40, dodecilsulfato de sodio), antioxidantes (por ejemplo, monoioglicerol, ácido ascórbico, acetilcisteína, sales de ácido sulfuroso (bisulfito y metabisulfito), conservantes (por ejemplo, fenol, meta-cresol, alcohol bencílico, parabenos (metilo, propilo, butilo),
 35 cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, sales fenilmercúricas, (acetato, borato, nitrato), y agentes de tonicidad/de carga (glicerina, cloruro de sodio, manitol, sacarosa, trehalosa, dextrosa); incorporación del material en preparaciones en partículas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, etc. o en asociación con liposomas. Dichas composiciones influirán en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de aclaramiento *in vivo* de las presentes polipéptidos PPF. Véase, por ejemplo,
 40 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 1435-712, XVIII ed., Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania (1990).

En general, los presentes polipéptidos PPF serán útiles de la misma manera que PP, PYY o NPY son útiles a la vista de sus propiedades farmacológicas. Un uso ilustrativo es administrar por vía periférica dichos polipéptidos PPF para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos metabólicos. En particular, los compuestos de la invención
 45 poseen actividad como agentes para reducir la disponibilidad de nutrientes, reducir la ingesta de alimento y efectuar la pérdida de peso.

Los presentes polipéptidos PPF se pueden formular para la administración periférica, incluyendo formulación para inyección, administración oral, administración nasal, administración pulmonar, administración tópica, u otros tipos de
 50 administración reconocidos por el experto en la materia. Más particularmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por cualquier vía habitual siempre que el tejido diana esté disponible por esa vía. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se pueden introducir en el sujeto mediante cualquier método periférico convencional, por ejemplo, por administración intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, liberación
 55 prolongada); oral, sublingual, nasal, anal, vaginal o transdérmica, o mediante implante quirúrgico en un determinado lugar. El tratamiento puede consistir en una sola dosis o en una pluralidad de dosis durante un período de tiempo. También se contempla la liberación continua controlada de las composiciones de la presente invención.

La formulación se puede componer de diversas formas, por ejemplo, sólida, líquida, semisólida o líquida. La
 60 formulación puede ser líquida o puede ser sólida, tal como liofilizada, para su reconstitución. El término "sólido", como se usa en el presente documento, pretende englobar todos los usos normales de dicho término incluyendo, por ejemplo, polvos y formulaciones liofilizadas. Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz del polipéptido PPF, disuelto o dispersado en un vehículo o medio acuoso farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y a
 65 composiciones que, cuando se administran a un animal o a un ser humano, no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones desfavorables. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente

aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones, también se pueden incorporar principios activos complementarios. En algunos casos, será conveniente proporcionar un polipéptido PPF y otro agente que reduzca la ingesta de alimento, que disminuya la glucosa en plasma o que altere los lípidos en plasma, tal como una amilina, un análogo agonista de la amilina, una CCK o agonista de CCK, o una leptina o agonista de leptina, o una exendina o análogo agonista de la exendina, antagonistas del receptor CB1 de cannabinoides de molécula pequeña, rimonabant, inhibidores de β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, sibutramina, fentermina y otros fármacos comercializados para el tratamiento de la obesidad, en una sola composición o solución para la administración simultánea. En otros casos, puede ser más ventajoso administrar el agente adicional por separado de dicho polipéptido PPF.

El polipéptido PPF de la invención se puede preparar para su administración como soluciones de la base libre o sales farmacológicamente aceptables en agua adecuadamente mezcladas con agentes tensioactivos (por ejemplo, monooleato de sorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán (Tween 20), monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), lecitina, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic), hidroxipropilcelulosa) o agentes de complejación (por ejemplo, hidroxipropil-b-ciclodextrina, sulfobutiléter-b-ciclodextrina (Captisol), polivinilpirrolidona). Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también se pueden derivar de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. Dichos productos se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites

Un conservante es, en el sentido farmacéutico común, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano, y que se puede añadir a una formulación con este propósito, para evitar el consiguiente deterioro de la formulación por los microorganismos. Aunque la cantidad del conservante no es alta, puede afectar a la estabilidad general del péptido. En general, en condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Mientras que el conservante para su uso en las composiciones farmacéuticas puede variar del 0,005 al 1,0 % (p/v), en algunas realizaciones, el intervalo para cada conservante, solo o en combinación con otros, es: alcohol bencílico (0,1-1,0 %) o m-cresol (0,1-0,6 %) o fenol (0,1-0,8 %) o combinación de parabenos de metilo (0,05-0,25 %) y etilo o propilo o butilo (0,005 %-0,03 %). Los parabenos son alquilésteres inferiores de ácido *para*-hidroxibenzoico.

Los tensioactivos pueden provocar la desnaturalización de las proteínas, tanto por interrupción hidrófoba como por separación del puente salino. Concentraciones relativamente bajas de tensioactivo pueden ejercer una potente actividad desnaturalizante debido a las fuertes interacciones entre los restos tensioactivos y los sitios reactivos en las proteínas. Sin embargo, el uso prudente de esta interacción puede estabilizar las proteínas contra la desnaturalización interfacial o superficial. Los tensioactivos que podrían estabilizar adicionalmente el péptido pueden estar presentes opcionalmente en el intervalo del aproximadamente 0,001 al 0,3 % (p/v) de la formulación total, e incluyen polisorbato 80 (es decir, monooleato de polioxietileno(20)sorbitán), CHAPS® (es decir, 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]1-propanosulfonato), Brij® (por ejemplo, Brij 35, que es (polioxietileno(23)lauriléter), poloxámero u otro tensioactivo no iónico.

La estabilidad de una formulación peptídica de la presente invención se potencia manteniendo el pH de la formulación en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0 cuando está en forma líquida. En algunas realizaciones, el polipéptido PPF se suspende en un vehículo acuoso, por ejemplo, en una solución tampón a un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 7,4, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,0, de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 4,7, de aproximadamente 3,7 a aproximadamente 4,3 o de aproximadamente 3,8 a aproximadamente 4,2. En algunas realizaciones, las formulaciones parenterales son isotónicas o sustancialmente isotónicas. En algunas realizaciones, el vehículo para los productos parenterales es el agua. El agua de calidad idónea para la administración parenteral se puede preparar ya sea por destilación o por ósmosis inversa. Se puede usar agua como el vehículo acuoso para inyección para su uso en las formulaciones farmacéuticas. Los tampones útiles incluyen acetato de sodio/ácido acético, lactato de sodio/ácido láctico, ácido ascórbico, citrato de sodio-ácido cítrico, bicarbonato de sodio/ácido carbónico, succinato de sodio/ácido succínico, histidina, benzoato de sodio/ácido benzoico y fosfatos de sodio, y tris(hidroximetil)aminomehano. Se puede usar una forma de depósito o preparación de liberación lenta "prolongada" de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces de la preparación se administren en el torrente sanguíneo durante varias horas o días después de la inyección o administración transdérmica.

65

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan de modo que sean idóneas para la administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección o infusión. En algunas realizaciones, las formulaciones líquidas están destinadas a la administración parenteral. Las vías de administración adecuadas incluyen intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmica, mucosal, intraarticular, intratecal, bronquial y similares. Estas vías incluyen, pero sin limitación, las vías oral, nasal, sublingual, pulmonar y bucal que pueden incluir la administración del polipéptido PPF en forma líquida, semisólida o sólida. La administración a través de algunas vías requiere sustancialmente más polipéptido PPF para obtener los efectos biológicos deseados debido a la disminución de la biodisponibilidad en comparación con la administración parenteral. Además, la administración de liberación controlada parenteral se puede lograr mediante la formación de microcápsulas poliméricas, matrices, soluciones, implantes y dispositivos, y su administración por vía parenteral o por medios quirúrgicos. En las patentes de EE.UU. N° 6.368.630, 6.379.704 y 5.766.627, se describen ejemplos de formulaciones de liberación controlada. Estas formas de dosificación pueden tener una biodisponibilidad inferior debido al atrapamiento de algunos de los péptidos en la matriz de polímero o dispositivo. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 6.379.704, 6.379.703 y 6.296.842. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunas realizaciones, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que sea fácil de inyectar. También es deseable que el polipéptido PPF de la invención sea estable en condiciones de fabricación y almacenamiento, y debe preservarse contra la acción contaminante de los microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, sorbitol, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), dimetilacetamida, cremofor EL, mezclas adecuadas de los mismos y aceites (por ejemplo, de soja, sésamo, ricino, semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicofurol, maíz). Se puede mantener una correcta fluidez, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede llevar a cabo mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, meta-cresol, alcohol bencílico, parabenos (metilo, propilo, butilo), clorobutanol, fenol, sales fenilmercúricas (acetato, borato, nitrato), ácido sórbico, timerosol y similares. En algunas realizaciones, se pueden incluir agentes de tonicidad (por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio). La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina).

En algunas realizaciones, por ejemplo, en las formulaciones no parenterales, puede no ser necesaria la esterilización. Sin embargo, si se desea o es necesaria la esterilización, se puede usar cualquier proceso de esterilización adecuado en el desarrollo de la formulación farmacéutica de péptido de la presente invención. Los procesos de esterilización típicos incluyen filtración, vapor (calor húmedo), calor seco, gases (por ejemplo, óxido de etileno, formaldehído, dióxido de cloro, óxido de propileno, β -propiolactona, ozono, cloropicrina, metilbromuro de ácido peracético y similares), la exposición a una fuente de radiación y la manipulación aséptica. La filtración es el método preferido de esterilización para las formulaciones líquidas de la presente invención. La filtración estéril implica la filtración a través de 0,45 μm y 0,22 μm (1 o 2), que pueden estar conectados en serie. Después de la filtración, la solución se introduce en viales o recipientes apropiados. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros varios ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de la esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y el resto de ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos ilustrativos de preparación son las técnicas de secado al vacío y de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución previamente filtrada estéril de los mismos.

En general, los compuestos PPF se pueden formular en una composición farmacéutica estable y segura para la administración a un paciente. Las formulaciones farmacéuticas contempladas para su uso en los métodos de la invención pueden comprender del aproximadamente 0,01 al aproximadamente 20 % (p/v) o del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 10 % del compuesto PPF. Los compuestos PPF pueden estar en un tampón acetato, fosfato, citrato o glutamato (por ejemplo, a una concentración de formulación final de aproximadamente 1-5 a aproximadamente 60 mM) que permite un pH de la composición final de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0 que contiene hidratos de carbono o alcohol polihídrico como modificador de la tonicidad y, opcionalmente, del aproximadamente 0,005 al 5,0 % (p/v) de un conservante seleccionado del grupo que consiste en m-cresol, alcohol bencílico, metil, etil, propil y butilparabenos, y fenol. Dicho conservante se incluye, en general, si el péptido formulado se va a incluir en un producto de uso múltiple.

Opcionalmente, en la presente formulación, se puede incluir un estabilizador. No obstante, si se incluye, un estabilizador útil en la práctica de la presente invención es un hidrato de carbono o un alcohol polihídrico. Un estabilizador adecuado útil en la práctica de la presente invención es del aproximadamente 1,0 % al 10 % (p/v) de un hidrato de carbono o alcohol polihídrico. Los alcoholes polihídricos y los hidratos de carbono comparten la misma característica en sus cadenas principales, es decir, $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-$, que es responsable de estabilizar las proteínas. Los alcoholes polihídricos incluyen compuestos tales como sorbitol, manitol, glicerol y polietilenglicoles (PEG). Estos compuestos son moléculas de cadena lineal. Los hidratos de carbono tales como manosa, ribosa, sacarosa,

fructosa, trehalosa, maltosa, inositol y lactosa, por otro lado, son moléculas cíclicas que pueden contener un grupo cetona o aldehído. Estas dos clases de compuestos han demostrado ser eficaces en la estabilización de proteínas frente a la desnaturalización causada por temperaturas elevadas y por los procesos de congelación-descongelación o de liofilización. Los hidratos de carbono adecuados incluyen: galactosa, arabinosa, lactosa o cualquier otro hidrato de carbono que no tenga un efecto adverso en un paciente diabético (si esta es una propiedad deseable), es decir, el hidrato de carbono no se metaboliza para formar concentraciones inaceptablemente elevadas de glucosa en la sangre.

En algunas realizaciones, si se incluye un estabilizador, el polipéptido PPF se estabiliza con un alcohol polihídrico tal como sorbitol, manitol, inositol, glicerol, xilitol y copolímero de polipropileno/etilenglicol, así como diversos polietilenglicoles (PEG) de peso molecular 200, 400, 1.450, 3.350, 4.000, 6.000 y 8.000). Otra característica útil de las formulaciones liofilizadas de la presente invención es el mantenimiento de la tonicidad de las formulaciones liofilizadas descritas en el presente documento con el mismo componente de formulación que sirve para mantener su estabilidad. En algunas realizaciones, el manitol es el alcohol polihídrico usado con este fin.

Los recipientes también se pueden considerar como parte de la formulación de una inyección, porque no hay envase que sea totalmente inerte o que no afecte de alguna manera al líquido que contiene, particularmente si el líquido es acuoso. Por lo tanto, la selección de un recipiente para una determinada inyección se debe basar en la consideración de la composición del recipiente, así como de la solución, y el tratamiento al que se vaya a someter. Si es necesario, también se puede reducir al mínimo la adsorción del péptido a la superficie de vidrio del vial, mediante el uso de vidrio de borosilicato, por ejemplo, vidrio de borosilicato de tipo I Wheaton Nº 33 (Wheaton de tipo I-33) o su equivalente (Wheaton Glass Co.). Otros proveedores de viales y cartuchos de vidrio de borosilicato similares aceptables para la fabricación incluyen Kimbel Glass Co., West Co., Bänder Glas GmbH y Forma Vitrum. Las propiedades biológicas y químicas del polipéptido PPF se pueden estabilizar mediante formulación y liofilización en un vial de suero de borosilicato Wheaton de tipo I-33 a una concentración final de 0,1 mg/ml y 10 mg/ml del polipéptido PPF en presencia de manitol al 5 % y Tween 80 al 0,02 %. Para permitir la introducción de una aguja de una jeringa hipodérmica en un vial multidosis y proporcionar el resellado tan pronto como se retire la aguja, el extremo abierto de cada vial puede estar sellado con un cierre de tapón de goma fijado por una banda de aluminio. Se pueden usar tapones para los viales de vidrio tales como, West 4416/50, 4416/50 (de cara de teflón) y 4406/40, Abbott 5139 o cualquier tapón equivalente como cierre para la formulación farmacéutica para inyección. Estos tapones son compatibles con el péptido, así como con el resto de componentes de la formulación. Los inventores también han descubierto que estos tapones pasan el ensayo de integridad de los tapones cuando se ensayan usando patrones de uso en pacientes, por ejemplo, el tapón puede soportar al menos aproximadamente 100 inyecciones. En algunas realizaciones, el péptido puede liofilizarse en viales, jeringas o cartuchos para su posterior reconstitución. Las formulaciones líquidas de la presente invención se pueden llenar en uno o dos cartuchos de cámara, o en una o dos jeringas de cámara.

En algunas realizaciones, el proceso de fabricación de formulaciones líquidas implica las etapas de preparación de compuestos, filtración estéril y llenado. En algunas realizaciones, el procedimiento de preparación de compuestos implica la disolución de los ingredientes en un orden específico (conservante seguido de estabilizador/agentes de la tonicidad, tampones y péptido) o la disolución al mismo tiempo.

La farmacopea estadounidense (USP) establece que se deben añadir agentes antimicrobianos a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones contenidas en recipientes multidosis. Deben estar presentes a concentración adecuada en el momento de su uso para evitar la multiplicación de los microorganismos introducidos inadvertidamente en la preparación mientras se retira una parte del contenido con una aguja hipodérmica y una jeringa, o por el uso de otros medios invasivos de administración tales como inyectores de pluma. Los agentes antimicrobianos se deben evaluar para asegurar la compatibilidad con el resto de componentes de la fórmula, y su actividad se debe evaluar en la formulación total para asegurar que un determinado agente que es eficaz en una formulación no sea ineficaz en otra. No es raro encontrar que un determinado agente antimicrobiano es eficaz en una formulación, pero ineficaz en otra formulación.

En una realización particular de la presente invención, una formulación farmacéutica de la presente invención puede contener un intervalo de concentraciones de compuestos PPF, por ejemplo, del aproximadamente 0,01 % al aproximadamente 98 % p/p o del aproximadamente 1 al aproximadamente 98 % p/p o del 80 % al 90 % p/p o del aproximadamente 0,01 % al aproximadamente 50 % p/p o del aproximadamente 10 % al aproximadamente 25 % p/p. Se puede usar una cantidad suficiente de agua para inyección con el fin de obtener la concentración deseada de solución. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden estar liofilizadas. Una formulación ilustrativa puede ser 1 mg/ml de compuesto PPF en solución de tampón de acetato de sodio 10 mM, pH 4,2, que contiene el 9,3 % de sacarosa como un modificador de la osmolalidad.

Si se desea, pueden estar presentes agentes tonificantes tales como cloruro de sodio, así como otros excipientes conocidos. Si dichos excipientes están presentes, puede ser preferible mantener la tonicidad global del polipéptido PPF. El excipiente se puede incluir en las formulaciones actualmente descritas a diversas concentraciones. Por ejemplo, se puede incluir un excipiente en el intervalo de concentraciones del aproximadamente 0,02 % al aproximadamente 20 % p/p, del aproximadamente 0,02 % al 0,5 % p/p, del aproximadamente 0,02 % al

aproximadamente 10 % p/p o del aproximadamente 1 % al aproximadamente 20 % p/p. Además, al igual que las propias presentes formulaciones, el excipiente se puede incluir en forma sólida (incluyendo, en polvo), líquida, semisólida o gel.

5 Es posible la presencia de otros ingredientes en las formulaciones. Dichos ingredientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, aceites, antioxidantes, agentes de carga, modificadores de la tonicidad, agentes quelantes, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina sérica humana, gelatina o proteínas) y un zwitterion (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina e histidina). Además, las soluciones poliméricas o mezclas con polímeros dan la oportunidad de liberar de
10 manera controlada el péptido. Como es evidente, dichos ingredientes adicionales no deben afectar negativamente a la estabilidad general de la formulación de la presente invención.

En general, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de los presentes polipéptidos PPF estará determinada por la edad, el peso y el estado o la gravedad de las enfermedades, o afecciones o trastornos metabólicos del receptor. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 697-773. Véase también Wang y Hanson, "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers", Journal of Parenteral Science and Technology, Informe técnico N° 10, Sup. 42:2S (1988). Por lo general, se puede usar una dosis de aproximadamente 0,001 µg/kg de peso corporal/día a aproximadamente 1.000 µg/kg de peso corporal/día, pero puede ser superior o inferior, como reconocerá el experto en la materia. La dosis puede ser una, dos, tres, cuatro o
15 más veces al día, o menos frecuentemente, tal como una vez a la semana, una vez al mes o una vez al trimestre, dependiendo de la formulación, y puede ser en combinación con otras composiciones como se describe en el presente documento. Cabe señalar que la presente invención no se limita a las dosis citadas en el presente documento.

25 Las dosis apropiadas se pueden determinar a través del uso de ensayos establecidos para determinar el nivel de las afecciones o los trastornos metabólicos en combinación con datos de dosis-respuesta relevantes. La pauta de dosificación final se determinará por el médico encargado, considerando factores que modifiquen la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad de los daños y la capacidad de respuesta del paciente, la edad, el estado, el peso corporal, el sexo y la dieta del paciente, la gravedad de cualquier infección, el
30 momento de la administración y otros factores clínicos. A medida que se vayan realizando estudios, surgirá más información relativa a los niveles de dosificación apropiados y a la duración del tratamiento de enfermedades y afecciones específicas.

En algunas realizaciones, una dosis eficaz estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 µg a aproximadamente 5 mg/día, de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 2 mg/día, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1 mg/día o de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 500 µg/día, administrados en una sola dosis o en dosis divididas de dos, tres, cuatro o más administraciones. Por consiguiente, las dosis ilustrativas se pueden derivar de la cantidad total de fármaco que se debe dar al día y el número de dosis administradas al día. Las dosis ilustrativas pueden variar de aproximadamente 0,125 µg/dosis (0,5 µg dados cuatro veces al día) a
35 aproximadamente 5 mg/dosis (5 mg dados una vez al día). Otras dosis pueden estar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 µg/kg/dosis. La dosis exacta que se vaya a administrar puede ser determinada por un experto en la materia, y depende de la potencia del compuesto en particular, así como de la edad, el peso y el estado del individuo. La administración debe comenzar cada vez que se desee la supresión de la disponibilidad de nutrientes, o la reducción de la ingesta de alimentos, del peso, de la glucosa en sangre o de los lípidos en plasma, por ejemplo,
40 en el primer signo sintomático o poco después del diagnóstico de la obesidad, diabetes mellitus o síndrome de resistencia a la insulina. La administración puede ser por cualquier vía, por ejemplo, inyección, subcutánea o intramuscular, oral, nasal, transdérmica, etc. Las dosificaciones por ciertas vías, por ejemplo, la administración oral, se pueden aumentar a cuenta de reducir la biodisponibilidad, por ejemplo, en aproximadamente 5-100 veces.

50 En algunas realizaciones, cuando la formulación farmacéutica se administra por vía parenteral, la composición es la formulación para administrar una dosis de polipéptido PPF que varía de 0,1 µg/kg a 100 mg/kg de peso corporal/día. En algunas realizaciones, las dosis varían de 1 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Las cantidades diarias ilustrativas pueden estar en el intervalo de un límite inferior de 2, 5, 10, 20, 40, 60 o 80 hasta un límite superior de 80, 100, 150, 200 o 250. La administración parenteral se puede llevar a cabo con un bolo inicial seguido de una infusión continua para mantener los niveles terapéuticos en circulación del producto farmacológico. Los expertos en la materia optimizarán fácilmente las dosis y las pautas de administración eficaces determinadas por la buena práctica médica y el estado clínico de cada paciente.

La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y de las vías de administración. La formulación farmacéutica óptima será determinada por un experto en la materia dependiendo de la vía de administración y la dosis deseadas. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", *supra*, páginas 1435-1712. Dichas formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo* de los agentes administrados. Dependiendo de la vía de administración, se puede calcular una dosis adecuada de acuerdo con el peso corporal, la superficie corporal o el tamaño del
60 órgano. Los cálculos más exactos necesarios para determinar la dosis de tratamiento apropiada son realizados

rutinariamente por los expertos habituales en la materia sin necesidad de experimentación, especialmente a la luz de la información de dosificación y los ensayos desvelados en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos observados en ensayos clínicos con animales o seres humanos.

5 Se apreciará que las composiciones farmacéuticas y los usos de la invención pueden ser útiles en campos de la medicina humana y la medicina veterinaria. Así pues, el sujeto que se va a tratar puede ser un mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano u otro animal. Para fines veterinarios, los sujetos incluyen, por ejemplo, animales de granja que incluyen vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras, animales de compañía tales como perros y gatos, animales exóticos y/o de zoológico, animales de laboratorio incluyendo ratones, ratas, conejos, cobayas y hámsteres; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

Además, la presente divulgación contempla un kit que comprende un polipéptido PPF de la divulgación, los componentes adecuados para la preparación de dicho polipéptido PPF de la invención para aplicación farmacéutica, e instrucciones para usar dicho polipéptido PPF y los componentes para la aplicación farmacéutica.

15 Para ayudar en la comprensión de la presente invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Como es evidente, los experimentos relacionados con la presente invención no se deberían considerar como específicamente limitantes de la invención, y dichas variaciones de la invención, conocidas en la actualidad o desarrolladas en un futuro, que estarían dentro del alcance de un experto en la materia, se consideran dentro del alcance de la invención como se describe en el presente documento y se reivindica a continuación.

Ejemplos

25 La presente divulgación se describe con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, que se ofrecen para ilustrar de manera más completa la divulgación, pero no deben considerarse como limitantes del alcance de la misma. Los ejemplos ilustran la preparación de los presentes polipéptidos PPF, y el ensayo *in vitro* y/o *in vivo* de estos polipéptidos PPF de la divulgación. Los expertos en la materia entenderán que las técnicas descritas en dichos ejemplos constituyen los mejores modos de práctica, y representan técnicas descritas por los inventores para que funcionen bien en la práctica de la divulgación. Sin embargo, se ha de apreciar que, a la luz de la presente divulgación, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar numerosos cambios en los métodos específicos que se desvelan y seguir obteniéndose un resultado similar o igual sin alejarse del espíritu de la divulgación.

Ejemplo 1. Preparación de polipéptidos PPF

35 Los péptidos de la divulgación se pueden ensamblar en un sintetizador peptídico Symphony (Protein Technologies, Inc.) usando resina de amida Rink (Novabiochem) con una carga de 0,43-0,49 mmol/g a 0,050-0,100 mmol. Los restos de aminoácido Fmoc (5,0 eq, 0,250-0,500 mmol) se disuelven a una concentración de 0,10 M en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP). El resto de reactivos ((*O*-Benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), 1-hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) y *N,N*-Diisopropiletilamina (DIEA)) se preparan como soluciones de dimetilformamida 0,55 M. Después, los aminoácidos protegidos con Fmoc se acoplan al aminoácido unido a la resina usando HBTU (2,0 eq, 0,100-0,200 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,8 eq, 0,090-0,18 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 eq, 0,120-0,240 mmol) durante 2 horas. Después del último acoplamiento aminoacídico, el péptido se desprotege usando piperidina al 20 % (v/v) en dimetilformamida durante 1 hora. Una vez que se completa la secuencia peptídica, el sintetizador peptídico Symphony se programa para escindir el péptido de la resina. La escisión del péptido de la resina con ácido trifluoroacético (TFA) se lleva a cabo usando TFA al 93 %, fenol al 3 %, agua al 3 % y triisopropilsilano al 1 % durante 1 hora. El péptido escindido se precipita usando *tert*-butilmetiléter, se aglomera por centrifugación y se liofiliza. El sedimento se vuelve a disolver en agua (10-15 ml), se filtra y se purifica a través de HPLC de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene TFA al 0,1 %. Los péptidos resultantes se purifican hasta la homogeneidad por HPLC de fase inversa y la pureza se confirma por LC/MS.

Un procedimiento general para la protección con N de los péptidos de la divulgación con ácidos grasos y funcionalidades acilo (por ejemplo, ácidos octanoico y esteárico, y modificaciones de isocaproilo e isobutiloxycarbonilo) es el siguiente: se suspende el péptido en una resina de amida Rink (0,1 mmol) en NMP (5 ml). En un vial distinto, se disuelve HBTU (0,3 mmol) y HOBt (0,3 mmol) en DMF (5 ml), seguidos de la adición de DIEA (0,6 mmol). Esta solución se añade a la resina y esta suspensión se agita durante 2 horas. El disolvente se filtra y se lava cuidadosamente con NMP (5 ml x 4) y CH₂Cl₂ (20 ml), se seca y se somete a escisión con TFA durante 1 h. El rendimiento del péptido deseado es de aproximadamente 40 mg después de la escisión y purificación. Los derivados de N-carbamato (isobutiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, etoxi) se obtuvieron mediante el acoplamiento de los correspondientes cloruros de carbonilo y péptidos sobre resina de amida de Rink usando DIEA, DMAP y CH₂Cl₂ seco.

Un procedimiento general de incorporación de ácidos grasos en el grupo ε-amino de una lisina es el siguiente: las modificaciones se llevan a cabo en solución en un grupo ε-amino libre de una lisina de un péptido purificado en

presencia del ácido graso y el agente de activación (HBTU/HOBt) en DMF. Los derivados resultantes se purifican mediante HPLC de fase inversa y la pureza se confirma por LC/MS.

La modificación con PEG se puede llevar a cabo en solución en un grupo ϵ -amino libre de lisina o un grupo amino terminal de un péptido purificado usando ésteres de PEG activados disponibles en el mercado. Los derivados PEGilados resultantes se purifican hasta la homogeneidad mediante HPLC de fase inversa y la pureza se confirma por LC/MS y MALDI-MS.

La formación de enlaces disulfuro intramoleculares se puede realizar en cisteínas libres usando yodo/ácido acético como agente oxidante.

Los polipéptidos PPF de la divulgación se pueden ensayar en una variedad de ensayos biológicos *in vitro*, incluyendo ensayos de unión al receptor Y usando metodologías de ensayo de unión conocidas en general por los expertos en la materia, o *in vivo*, usando ensayos de ingesta de alimentos, peso corporal y composición corporal, usando metodologías conocidas en general por los expertos en la materia. Los ensayos ilustrativos incluyen los descritos a continuación.

Ensayos de señalización por receptores acoplados a G_i - G_0 : sin pretender quedar limitados por la teoría, la señalización de los receptores acoplados a las proteínas G (GPCR) mediada por proteínas G heterotriméricas se puede clasificar en clases de señalización basadas en una composición de subunidades α . Las proteínas G_s , G_q y G_i/G_0 median la señalización intracelular a través de la activación de las vías de señalización que conducen a distintos criterios de valoración fisiológicos. La activación de receptores acoplados a G_s y G_i/G_0 conduce a la estimulación o la inhibición de adenilato ciclasa, respectivamente, mientras que la activación de los receptores acoplados a G_q produce la estimulación de fosfolipasa C (PLC) y un aumento de la concentración de calcio intracelular. La medición de una reducción en AMPc producida como consecuencia de la activación de los receptores acoplados a G_i/G_0 puede ser técnicamente difícil, mientras que la medición de un aumento acoplado a G_q en el calcio intracelular es relativamente fácil. Por lo tanto, se han desarrollado ensayos para evaluar la actividad de los receptores acoplados a G_i/G_0 usando células cotransfectadas con subunidades α de G promiscuas para redirigir la señalización de G_i/G_0 a través de PLC, y el empleo de genes indicadores o fluoróforos sensibles al calcio se conoce en la técnica. Estos ensayos se pueden usar para evaluar la capacidad de los polipéptidos PPF para actuar como agonistas o antagonistas en receptores Y. Véase, por ejemplo, Stables, *et al.*, (1997) *Anal. Biochem*, 252 (1): 115-26.

Ensayo de unión al receptor de NPY Y1: se preparan membranas de cultivos confluentes de células SK-N-MC que expresan de manera endógena los receptores del neuropéptido Y1. Las membranas se incuban con péptido YY humano marcado con [125 I] 60 pM (2.200 Ci/mmol, Perkin Elmer Life Sciences), y con polipéptido PPF no marcado durante 60 minutos a temperatura ambiente en una placa de poliestireno de 96 pocillos. A continuación, se recoge el contenido de los pocillos de una placa de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recogedor de placa de Perkin Elmer. Se combinan las placas de fibra de vidrio secas con centelleo y se realiza el recuento en un contador de centelleo de Perkin Elmer.

Ensayo de unión al receptor de NPY Y2: se preparan membranas de cultivos confluentes de células SK-N-BE que expresan de manera endógena los receptores del neuropéptido Y2. Las membranas se incuban con péptido YY humano marcado con [125 I] 30 pM (2200 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences), y con polipéptido PPF no marcado durante 60 minutos a temperatura ambiente en una placa de poliestireno de 96 pocillos. A continuación, se recoge el contenido de los pocillos de una placa de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recogedor de placa de Perkin Elmer. Se combinan las placas de fibra de vidrio secas con centelleo y se realiza el recuento en un contador de centelleo de Perkin Elmer.

Ensayo de unión al receptor de NPY Y4: se transfectan células CHO-K1 de manera transitoria con ADNc que codifica el gen del neuropéptido Y4, y 48 horas después, se preparan membranas de cultivos de células confluentes. Las membranas se incuban con polipéptido pancreático humano marcado con [125 I] 18 pM (2.200 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences), y con polipéptido PPF no marcado durante 60 minutos a temperatura ambiente en una placa de poliestireno de 96 pocillos. A continuación, se recoge el contenido de los pocillos de una placa de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recogedor de placa de Perkin Elmer. Se combinan las placas de fibra de vidrio secas con centelleo y se realiza el recuento en un contador de centelleo de Perkin Elmer.

Ensayo de unión al receptor de NPY Y5: se transfectan células CHO-K1 de manera transitoria con ADNc que codifica el gen del neuropéptido Y5, y de 48 horas después, se preparan membranas de cultivos de células confluentes. Las membranas se incuban con péptido YY humano marcado con [125 I] 44 pM (2.200 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences), y con polipéptido PPF no marcado durante 60 minutos a temperatura ambiente en una placa de poliestireno de 96 pocillos. A continuación, se recoge el contenido de los pocillos de una placa de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recogedor de placa de Perkin Elmer. Se combinan las placas de fibra de vidrio secas con centelleo y se realiza el recuento en un contador de centelleo de Perkin Elmer.

La Tabla 2 muestra ciertos polipéptidos PPF de la divulgación y su actividad en diversos ensayos de unión de los receptores Y como los descritos anteriormente.

ES 2 550 536 T3

Tabla 2:

SEC ID N°	Y1RBA (nM)	Y2RBA (nM)	Y4RBA (nM)	Y5RBA (nM)
1	10	1000	0,034	1,6
2	0,2	0,058	4,5	0,31
3	6,2	0,041	54	0,85
4	0,48	0,24	39	0,43
5	>1000	229	>1000	0,59
6	0,42	0,19	0,84	0,19
7	1000	21	1000	1000
8	1000	12	1000	1000
9	0,61	0,085	51	0,47
10	1,3	0,023	107	0,49
11	2,6	0,059	96	0,41
12	1,7	0,14	16	0,31
13	3,2	0,42	169	0,54
14	1000	1,6	1000	6,8
15	1,6	0,026	52	0,33
16	4,1	0,048	29	0,15
17	11	0,037	104	0,36
18	0,32	0,031	19	0,32
19	5,4	0,036	117	0,73
20	2,9	0,04	93	0,42
21	24	0,31	182	3,3
22	12	0,1	75	7,4
23	13	0,2	54	3,2
26	4,4	0,04	120	0,42
27	7	0,18	104	1,3
28	0,55	0,032	9,2	0,23
29	14	0,46	178	0,95
50	0,86	0,15	14	0,6
51	0,68	0,14	7,7	0,56
52	2,7	0,19	21	0,93
53	2,2	0,084	7,4	0,64
89	4,7	0,11	38	0,99
90	15	0,46	50	7,3
91	9,2	0,35	99	1,9
92	9,8	0,36	107	5
93	8,6	0,28	99	5,6
94	1,8	0,048	27	0,54
95	8,2	0,67	101	7,3
96	7,4	0,29	56	6,6
97	8,6	0,19	54	2,9
98	4,4	0,099	49	2,1
99	3,5	0,065	43	0,99
100	5,9	0,28	70	4
101	8,6	0,18	65	3,4
102	7,8	0,09	58	1,8
103	1,8	0,038	22	0,66
104	4,6	0,053	27	0,89
105	4,4	0,3	68	3,3
106	5,4	0,081	37	0,92
107	11	0,27	70	5,1
108	8,8	0,12	51	2,1
109	9,5	0,73	74	34
110	20	0,81	97	8,7
111	17	0,41	71	10
112	5,6	0,33	76	6,3
113	6,8	0,1	37	1,2
114	71	0,25	119	14
115	34	6,2	193	55
116	8,9	0,23	40	10
117	7,3	0,21	74	5,8
118	88	0,97	180	31

ES 2 550 536 T3

SEC ID N°	Y1RBA (nM)	Y2RBA (nM)	Y4RBA (nM)	Y5RBA (nM)
119	158	1,1	92	47
120	17	1,5	44	27
121	14	0,19	51	14
122	36	0,4	68	2,4
123	45	9,2	66	1,7
124	>1000	86	>1000	56
125	28	9,1	129	8,4
126	24	34	88	2,4
127	>1000	>1000	>1000	>1000
128	>1000	113	>1000	>1000
130	4,5	0,25	46	5,2
131	6,8	0,28	80	2,9
132	17	0,56	113	7
133	1000	8,3	1000	138
135	293	43	1000	1000
136	88	0,081	863	1,8
138	7,9	0,43	165	5
139	301	20	1000	354
140	1000	380	1000	1000
142	6,2	0,12	61	1,2
143	3,8	0,19	56	2,3
144	4,5	0,39	52	4,6
145	5,4	0,12	47,5	1,5
146	8,7	0,19	73	2,3
147	5,1	0,092	48	1,7
148	5	0,1	50	1,8
150	276	11	1000	118
151	7,6	0,25	115	2,1
152	3,7	0,24	3,9	0,82
153	8,4	0,28	135	2,9
155	7,6	0,24	108	2,3
156	7,3	0,35	147	3,3
157	5,8	0,11	63	1,6
158	6,1	0,11	66	2,1
160	6,3	0,56	71	2,9
162	11	0,47	86	2,8
165	4,8	0,072	59	1,3
171	33	0,53	97	10
172	22	3,3	59	9,1
173	14	0,99	52	7,8
174	11	0,35	64	80
175	20	0,72	>1000	>1000
176	7,6	0,84	120	8,5
177	5,8	0,34	46	11
178	7,7	0,29	38	17
179	30	5,4	33	208
180	4,3	0,11	49	3,9
181	6,3	0,41	46	2,4
182	4,4	0,21	65	5,8
183	4,7	0,071	60	9,2
184	26	0,14	54	42
185	3	0,13	38	3,8
186	0,85	0,11	29	2,8
187	1000	62	1000	128
188	1000	102	1000	968
189	1000	57	1000	202
190	1000	24	1000	578
193	308	78	331	180
194	32	1,5	89	15
195	15	1,7	146	5,7
196	1000	612	1000	1000
197	1000	46	611	1000

ES 2 550 536 T3

SEC ID N°	Y1RBA (nM)	Y2RBA (nM)	Y4RBA (nM)	Y5RBA (nM)
198	10	0,7	88	9,9
199	38	4,1	143	58
200	106	7	426	74
201	27	2,2	99	29
202	36	148	23	80
203	33	4,4	108	78
204	47	1,1	223	37
205	44	1,5	172	18
206	66	15	204	45
207	180	0,69	1000	114
208	228	93	407	568
211	3,7	0,24	50	5,4
212	2,9	0,046	59	0,8
225	6,7	0,15	79	1,8
226	3	0,059	35	0,57
227	1	0,032	38	0,11
228	4,1	0,1	61	1,1
229	8,2	0,23	57	2,7
230	3,4	0,1	45	1,2
231	5,6	0,37	55	9,4
235	8,7	0,65	77	12
236	6,5	0,24	62	4,6
237	2,1	0,11	35	2,8
239	0,18	0,092	18	0,27
240	2,4	0,059	89	0,58
241	4	0,15	61	0,88
242	2,7	0,13	71	1
243	18	0,74	124	7,2
244	11	1,5	88	7,5
245	0,19	0,077	16	0,35
246	3,9	0,11	119	0,7
247	0,38	0,12	25	0,76
248	0,48	0,12	24	0,44
249	0,36	0,11	21	0,34
250	2,2	0,075	73	0,51
251	0,42	0,12	28	0,52
252	2,1	0,074	52	0,64
253	1,3	0,041	34	0,29
254	2,3	0,051	85	0,56
255	5,7	0,26	208	2
256	1,7	0,039	395	0,48
258	0,39	0,12	22	0,89
260	0,42	0,16	22	0,74
261	2,9	0,11	71	1
262	1,7	0,087	61	0,91
263	3,2	0,1	141	1,2
264	1,8	0,22	98	0,48
265	7,3	1,1	272	11
266	2	0,13	193	1,7
267	0,25	0,1	9,5	0,32
268	0,31	0,14	21	0,57
269	3,8	0,084	77	0,74
270	3,3	0,13	97	1,4
271	0,51	0,094	4,2	0,25
272	0,26	0,1	12	0,27
273	0,32	0,18	21	0,89
274	4,9	0,42	181	1,5
275	0,59	0,099	81	1,5
276	0,68	0,3	8,3	1,3
277	3,4	0,16	150	2,5
278	3,6	0,078	138	1,4
279	6,4	1,2	200	12

ES 2 550 536 T3

SEC ID N°	Y1RBA (nM)	Y2RBA (nM)	Y4RBA (nM)	Y5RBA (nM)
280	2,1	0,38	108	1,6
281	2,8	0,1	117	0,67
282	0,55	0,04	18	0,15
283	30	3,4	87	10,6
284	1,1	0,071	47	0,56
285	0,67	0,18	16	0,54
286	0,65	0,11	0,75	0,3
287	5,2	0,16	10	1,2
288	1,8	0,35	11	1,1
289			48	0,83
290			187	0,51
291	186	201	9,5	0,71
292	1,4	0,17	0,77	0,32
293	0,82	0,18	0,87	0,48
294	0,94	0,17	0,98	0,51
295	1	0,18	1	0,63
296	2,7	0,76	2,9	2,1
297	3,6	0,32	4	1,8
298	5,5	1,2	3,4	3,9
299	11	3,2	16	7,5
300	83	16	311	78
301	26	3,7	70	28
302	5,1	0,68	93	2,9
303	6	0,5	7,1	3,3
304	0,51	0,14	0,48	0,28
306	0,6	0,16	1,2	0,27
307	0,53	0,13	0,73	0,47
308	1	0,56	2,1	1,4
309	3,3	78	5,6	1,5
310	29	454	27	5,1
311	16	0,49	51	1,8
312	70	0,42	91	3,4
313	9,2	0,57	151	2,6
314	8,2	0,67	202	2,5
315	9,2	2,1	467	5,6
316	7,1	0,63	52	1,1
317	4,3	0,097	16	0,69
318	100	1,3	84	1,9
319	35	1,04	77	1,2
320	77	3,1	243	13
321	12	3,7	57	5,6
332	13	0,54	38	1
333	4,8	0,54	37	0,87
334	21	0,45	101	2,4
335	34	0,72	109	3,6
338	8,1	0,68	46	1,1
341	1,8	0,15	11	0,3
342	15	0,62	84	1,4
343	12	0,38	69	1,3
347	35	18	740	51
436	4	0,07	36	1,4
437	5,1	0,45	371	2,1
438	1,5	0,079	167	1,2
439	0,93	0,05	176	0,47
440	1,6	0,1	100	1,2
441	4,8	0,65	224	7
442	1,6	0,11	214	1,3
443	474	113	914	592
444	6,6	0,36	97	3,8
445	9,1	0,56	269	6,3
446	13	1	141	6,6
447	8,3	0,5	206	25

SEC ID N°	Y1RBA (nM)	Y2RBA (nM)	Y4RBA (nM)	Y5RBA (nM)
448	6,6	0,1	61	1,1
449	3,6	0,068	78	3,1
450	1000	0,51	1000	11
451	7,8	0,89	71	18
452	7	0,34	62	3
453	0,7	0,084	17	0,82
454	4,4	0,27	278	6,1
455	4,5	0,81	146	5,3
456	8,5	1,1	246	10
458	10	0,47	593	3,6
459	79	0,48	100	6,2
460	1,4	0,08	115	0,59
461	6,5	0,59	303	3,3
462	8,2	0,91	356	10
463	23	4	361	19
467	2,7	0,17	158	1,5
468	5,7	0,74	283	5,6
469	3,4	0,48	508	5,1
470	6,8	0,78	585	12
471	2,6	0,18	178	3,1
472	11	1,5	368	20
473	7,3	0,95	212	5,4
474	0,68	0,3	8,3	1,3
475	26	6,7	358	21
476	27	7,4	53	15
477	265	4,4	164	18
478	1000	31	273	17
479	1,8	0,357	74	3,5
480	7,7	2,2	211	18

Ejemplo 2. Los polipéptidos PPF inhiben la ingesta de alimentos en un ensayo de ingesta de alimentos

- 5 Se instalaron ratones hembra NIH/Swiss (de 8-24 semanas de vida) en grupos con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas con el encendido de la luz a las 6 de la mañana. A menos que se indique lo contrario, tanto el agua como el pienso de ratón en gránulos convencional se disponen a voluntad. Los animales se dejan en ayunas comenzando aproximadamente a las 15 horas, 1 día antes del experimento. La mañana del experimento, los animales se dividen en grupos experimentales. En un estudio típico, n = 4 jaulas con 3 ratones/jaula.
- 10 En el punto temporal = 0 min, todos los animales reciben una inyección intraperitoneal de vehículo o compuesto en una cantidad que varía de aproximadamente 10 nmol/kg a 100 nmol/kg, y reciben de inmediato una cantidad previamente pesada de pienso convencional (10-15 g). Se retira la comida y se pesan a los 30, 60 y 120 minutos, para determinar la cantidad de alimento consumido (Morley, Flood *et al.*, *Am. J. Physiol.* 267: R178-R184, 1994). La ingesta de alimento se calcula restando el peso del alimento sobrante en los puntos temporales de 30, 60, 120, 180
- 15 y/o 240 minutos, por ejemplo, del peso de la comida proporcionada inicialmente en el punto temporal = 0. Los efectos de tratamiento significativos se identificaron mediante ANOVA (p < 0,05). Cuando se produce una diferencia significativa, se comparan las medias de los ensayos con la del control usando el ensayo de Dunnett (Prism v. 2.01, Programa informático GraphPad Inc., San Diego, California).
- 20 Las Figuras 1-4 muestran la capacidad de varios polipéptidos PPF de la divulgación para reducir la ingesta de alimento acumulada en el ensayo de ingesta de alimento descrito anteriormente. Además, la Figura 40 muestra que la administración aguda del compuesto polipeptídico PPF 4883 resultó ser más eficaz que el PYY(3-36) en la reducción de la ingesta de alimentos en los modelos de ratón NIH/Swiss y de ratas HSD.
- 25 Ejemplo 3. Los polipéptidos PPF reducen el aumento de peso corporal en ratones C57BL/6 con dieta rica en grasas (obesidad inducida por la dieta o OID) y ratas HSD con dieta rica en grasas

30 **Ratones:** ratones macho C57BL/6 (de 4 semanas de vida al inicio del estudio) se alimentan con pienso de alto contenido de grasa (AG, 58 % de kcal de la dieta en forma de grasa) o bajo contenido de grasa (BG, 11 % de kcal de la dieta en forma de grasa). Después de 4 semanas con el pienso, se implanta en cada ratón una bomba osmótica (Alzet N° 2002) que, durante dos semanas, administra, de manera continua por vía subcutánea, una dosis predeterminada de polipéptido PPF. Semanalmente, se miden el peso corporal y la ingesta de alimento (Surwit *et al.*, "Metabolism-Clinical and Experimental", 44: 645-51, 1995). Los efectos del compuesto de ensayo se expresan como la media ± DE del % de cambio en el peso corporal (es decir, % de cambio con respecto al peso inicial) de al menos

14 ratones por grupo de tratamiento ($p < 0,05$ ANOVA, ensayo de Dunnett, Prism v. 2.01, Programa Informático GraphPad Inc., San Diego, California).

5 *Ratas*: la noche previa al tratamiento, ratos macho Sprague-Dawley® (peso medio = 415) consumidoras de una dieta alta en grasas (45 % kcal en forma de grasa) se asignaron a dos grupos de tratamiento basándose en la igualdad de la ingesta de alimentos durante 24 h. La noche del ensayo, cada animal recibió una sola inyección IP de vehículo (DMSO al 10 %) o de Compuesto (1 mg/kg) justo antes de que se apagaran las luces (18:00 h), y luego se colocaron individualmente en una jaula de alimentación automatizada DietPro. Cada jaula contenía una tolva de comida apoyada en una escala conectada a un ordenador, y un frasco de agua. Se registra la ingesta de alimentos por hora (en gramos) durante las siguientes 24 horas. Los animales recibieron inyecciones durante seis noches consecutivas. Los pesos corporales se registraron todas las noches.

15 Las Figuras 5-6 demuestran la capacidad de varios polipéptidos PPF de la divulgación para reducir el aumento de peso corporal en el ensayo de ratones OID descrito anteriormente. La Figura 7 demuestra que las inyecciones aplicadas una vez al día produjeron una reducción significativa del aumento de peso corporal en varias noches ($P < 0,05$) en las ratas con dieta de alto contenido de grasa. Por ejemplo, la Figura 8 demuestra que un polipéptido PPF de la divulgación presenta una mayor eficacia que PYY (3-36) tanto en el ensayo de la ingesta de alimentos como en el ensayo de ratones OID. Por ejemplo, la Figura 42 demuestra los efectos de otro polipéptido PPF de la divulgación en los hábitos alimenticios, y muestra que el compuesto de polipéptido PPF 4883 reduce la ingesta de alimentos en las noches de 3 y 5, reduce significativamente el peso a lo largo de siete días y reduce el consumo total de alimentos durante seis días.

Ejemplo 4. Los polipéptidos PPF reducen la presión arterial

25 Se usaron ratas Harlan Sprague Dawley (HSD) macho alojadas a $22,8 \pm 0,8$ °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas para estudiar los efectos de los polipéptidos PPF sobre el sistema circulatorio a través del uso de la telemetría. Los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz. La telemetría permite realizar lecturas hemodinámicas en tiempo real incluyendo la presión arterial, la frecuencia cardíaca y dP/dt arterial, a través de un transmisor de radio, implantado en ratas conscientes, no anestesiadas y no encerradas. En el presente ejemplo, las ratas recibieron por inyección bien vehículo, 10 nmol/kg de PYY, 10 nmol/kg de PYY(3-36) o 10 nmol/kg de varios polipéptidos PPF mediante la administración intravenosa a distancia. La administración intravenosa a distancia se realizó a través de puertos de acceso vascular permanentes (Access Technologies (Skokie, IL). El puerto se fija al músculo subyacente justo debajo de la piel entre las escápulas. El catéter se encuentra en la vena yugular. Los datos se recogieron durante un máximo de 60 minutos después de la inyección.

35 Como se muestra en las Figuras 9A-B, el efecto del compuesto 4676 para aumentar la presión arterial media (MAP) es similar al de PYY(3-36). Las Figuras 9C-D muestran que, si bien los efectos del compuesto 4247 para aumentar la presión arterial media y reducir la frecuencia cardíaca son similares a los de PYY(1-36), esos efectos se truncan con el compuesto 4560.

40 La Figura 46 demuestra que el compuesto de polipéptido PPF 4753 también reduce la frecuencia cardíaca en comparación con PYY(3-36), mientras que su efecto sobre MAP es comparable al de PYY(3-36). La Figura 47 demuestra que los efectos del compuesto de polipéptido PPF 4883 sobre la frecuencia cardíaca y MAP son comparables a los de PYY (3-36).

Ejemplo 5. Efectos antisecretores de PYY y agonistas de PYY

Secreción de ácido gástrico

50 Se alojaron ratas Harlan Sprague Dawley (HSD) macho a $22,8 \pm 0,8$ °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas. Los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz. Los animales, alimentados con pienso para ratas (Teklad LM 485, Madison, WI), se mantuvieron en ayunas durante aproximadamente 20 horas antes de la experimentación. Tuvieron libre acceso al agua hasta el inicio del experimento.

55 Se insertaron quirúrgicamente en las ratas (11-16 semanas de vida, masa corporal de 291-365 g) fistulas gástricas adaptadas por David Osborne, Departamento de Biología, UCLA. Durante la noche, se pesaron las ratas en ayunas, y se destaparon su fistulas gástrica y se conectaron a un tubo flexible de Tygon (3/8 x 1/16) en el que se había dispuesto un trozo de tubo PE205 que se extendería hasta el estómago. Se inyectó solución salina a través del tubo PE205 más estrecho y se recogió el efluente del tubo de Tygon. Para garantizar el flujo adecuado a través de la 60 fistula y el vaciado del estómago, el estómago se lavó varias veces con ~5 ml de solución salina a temperatura ambiente hasta que el flujo se hizo fácil y el efluente estuvo limpio. Se midió la secreción de ácido gástrico a intervalos de 10 min mediante la inyección de 5 ml de solución salina (pH 7,0), seguidos de 3 ml de aire y la recogida del efluente. Se titularon 3 ml de cada aspirado gástrico a 7,0 con hidróxido de sodio 0,01 N usando un medidor de pH (modelo Beckman N° PHI34 Fullerton, CA). La cantidad de base requerida para cada titulación, corregida para el 65 volumen total recogido, se usó para calcular los moles de ácido de cada muestra.

Tras recogerse una muestra inicial y registrarse el volumen recuperado, el animal recibió una inyección subcutánea de 125 µg/kg de pentagastrina (Sigma, lote N° 40K0616) y, tras 10 min, se prosiguió con el muestreo gástrico durante otras 2 horas. Cuarenta minutos después de la inyección de pentagastrina, cuando, por lo general, se observó una meseta estable de la secreción de ácido gástrico, las ratas recibieron una inyección subcutánea de (PYY(3-36)) a una dosis por animal de 1, 3, 10, 100 µg o solución salina, (3,45; 10,34; 34,5; 344,8 µg/kg, respectivamente, en una rata con un peso de 290 gramos) (n = 3, 2, 4, 4, 6, respectivamente).

Como se muestra en la Figura 10, la producción de ácido gástrico se expresó como el % de secreción estimulada por pentagastrina, calculado como la media de los puntos temporales 20, 30 y 40 minutos después de la inyección de pentagastrina. En respuesta a la pentagastrina, la secreción de ácido gástrico aumentó 6,8 veces con respecto a una tasa inicial de $9,3 \pm 5,8$ µmol/10 min a $62,8 \pm 3,8$ µmol/10 min 40 min después de la inyección (grand significa: $P < 0,01$). PYY (3-36) inyectado 40 minutos después de la pentagastrina inhibió de manera dependiente de la dosis y significativamente la producción de ácido gástrico. Con dosis de 10 µg (34,5 µg/kg) y 100 µg (344,8 µg/kg) de PYY(3-36), la secreción de ácido se redujo en un $74,7 \pm 7,2$ % y $84,7 \pm 9,7$ %, respectivamente ($P < 0,05$ y $P < 0,01$; Prueba t, 20 minutos después de la inyección de PYY(3-36)) (véase t = 60 min en las Figuras 11-17). La respuesta a la dosis para la inhibición con PYY(3-36) de la secreción de ácido estimulada por pentagastrina se muestra en la Figura 11. La DE_{50} para el efecto antiácido de PYY(3-36) fue de $11,31$ µg/kg $\pm 0,054$ unidades log.

Vaciado gástrico

Para determinar los efectos de PYY[3-36] en el vaciado gástrico, se dividieron ratas Harlan Sprague Dawley macho conscientes, no en ayunas, aleatoriamente en tres grupos de tratamiento generales: 1) para los animales designados "APx", se hicieron lesiones de aspiración al vacío en el área postrema; 2) para los animales designados "simulado", para controlar los efectos de la cirugía, se realizaron operaciones simuladas en las que la región craneal se abrió quirúrgicamente, pero sin lesionar el cerebro; y 3) los animales de control no operados, designados "Control", no se sometieron a cirugía. Para cada uno de los tres grupos generales de tratamiento, los animales se dividieron en grupos de dosificación, en los que recibieron bien solo solución salina, o dosis en bolo de 3, 30, 90 o 300 µg/kg de PYY(3-36) disueltos en solución salina. Los experimentos se realizaron al menos dos semanas después de la cirugía (peso de 426 ± 8 g) y, de nuevo, tres semanas más tarde (peso de 544 ± 9 g). Todas las ratas fueron alojadas a 22,7 °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12 h:12 h (los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz), y comieron y bebieron a voluntad (dieta LM-485 Teklad, Madison, Wisconsin, EE.UU.).

Se administró PYY(3-36) disuelto en solución salina en forma de un bolo subcutáneo de 0,1 ml, 5 min antes de una sonda de 5 µCi de D-[3-³H]-glucosa (lote N° 3165036 Dupont, Wilmington, DE, EE.UU.) en 1 ml de agua. El vehículo o las diferentes dosis de PYY se administraron subcutáneamente después de que los animales recibieran una comida líquida oral.

Hubo 15 grupos de tratamiento:

(1) Control, solución salina	n = 4
(2) Control, 3 µg/kg	n = 3
(3) Control, 30 µg/kg	n = 4
(4) Control, 90 µg/kg	n = 5
(5) Control, 300 µg/kg	n = 5
(6) Simulado, solución salina	n = 5
(7) Simulado, 3 µg/kg	n = 2
(8) Simulado, 30 µg/kg	n = 4
(9) Simulado, 90 µg/kg	n = 3
(10) Simulado, 300 µg/kg	n = 5
(11) APx, solución salina	n = 5
(12) APx, 3 µg/kg	n = 3
(13) APx, 30 µg/kg	n = 3
(14) APx, 90 µg/kg	n = 3
(15) APx, 300 µg/kg	n = 5

Se recogió sangre de las colas de las ratas anestesiadas -15, 0, 5, 15, 30, 60 y 90 min después de la sonda para realizar las mediciones, y se separó el plasma para medir el tritio derivado de la glucosa en plasma (cpm por 10 µl contados en un contador β). Se ha demostrado previamente que la aparición de tritio en el plasma refleja el vaciado

gástrico. Se calculó la aparición de tritio integrado en plasma usando el método trapezoidal como el aumento por encima de los niveles anteriores a la sonda de tritio (el área bajo la curva-(AUC) durante 30 minutos).

5 En ratas de control no operadas, PYY(3-36) inhibió de manera dependiente de la dosis la aparición de marcador (10,5 ± 1,5, 7,26 ± 1,52 y 3,20 ± 1,21 cpm/μl.min para 30 μg/kg, 90 μg/kg y 300 μg/kg de PYY(3-36), respectivamente; ANOVA de P < 0,0001; véanse las Figuras 12 y 13). En el grupo de simulación - de ratas operadas, las inyecciones de 30 μg/kg (n = 4) y 90 μg de PYY(3-36) (n = 3) también retrasaron la aparición de marcador en comparación con los controles inyectados con solución salina (n = 5) de forma dependiente de la dosis (11,89 ± 3,23, 9,88 ± 2,45, 18,94 ± 3,23 cpm/μl/min, respectivamente; ANOVA de P < 0,05; véanse las Figuras 14 y 15). El efecto máximo de PYY en los animales con operación simulada fue menor en comparación con las ratas de control intactas no operadas, con DE₅₀ también inferior a la de los animales de control no operados (disminuye de 43,77 a 10,20 μg/kg de PYY[3-36]. En las ratas APx, el vaciado gástrico se ralentizó en comparación con el de las ratas con operación simulada o de control no operadas (9,38 ± 3,25 cpm/μl/min; P < 0,05, 0,05, véanse las Figuras 16 y 17), pero no se modificó por la administración de PYY(3-36). El análisis de regresión confirmó la ausencia de dependencia de la dosis.

20 Los resultados mostraron que PYY(3-36) regula potentemente la tasa de vaciado gástrico en ratas Sprague Dawley normales. Se observó una inhibición dependiente de la dosis del vaciado gástrico después de la inyección de PYY(3-36) (30, 90 y 300 μg/kg). Los animales lesionados-AP resultaron tener una tendencia a retrasar el vaciado gástrico en comparación con las ratas de control no operadas y con operación simulada (n.s.). La administración de PYY(3-36) no tuvo ningún efecto adicional en la tasa de vaciado gástrico en los animales lesionados-AP.

25 La Figura 45 demuestra que la administración de compuesto de polipéptido PPF 4883 es más potente que PYY(3-36) en la inhibición del vaciado gástrico.

Vaciado de la vesícula biliar

30 En los procesos de digestión normal, las tasas de vaciado gástrico y las tasas de vaciado de la vesícula biliar pueden coordinarse. Se ha informado que el PYY circulante suprime la fase cefálica del vaciado de la vesícula biliar postprandial, pero no el vaciado máximo estimulado por la comida. También se planteó la hipótesis de que el efecto de PYY sobre el vaciado de la vesícula biliar está mediado por vías dependientes de receptores vagales en lugar de dependientes de la colecistoquinina (Hoentjen, F., *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.* 2001 36(10):1086-91). Para determinar el efecto de PYY[3-36] en el vaciado de la vesícula biliar, se alojaron ratones NIH Swiss macho, de ocho semanas de vida, a 22,8 ± 0,8 °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 y se les permitió acceso a voluntad a un pienso convencional para roedores (Teklad LM 7012, Madison, WI) y agua. Los ratones fueron privados de comida durante 3 horas antes de la experimentación. En el punto temporal t = 0, se inyectó por vía subcutánea PYY(3-36), CCK-8 o solución salina en ratones conscientes. 30 minutos más tarde, los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical, se realizó una laparotomía media, y se extirpó la vesícula biliar y se pesó.

40 Grupos de tratamiento:

Grupo A: 100 μl de solución salina por vía subcutánea en t = 0, n = 14.

45 Grupo B: 1 μg/kg de PYY(3-36) por vía subcutánea en t = 0, n = 6.

Grupo C: 10 μg/kg de PYY(3-36) por vía subcutánea en t = 0, n = 10.

Grupo D: 100 μg/kg de PYY(3-36) por vía subcutánea en t = 0, n = 8.

50 Grupo E: 1 μg/kg de CCK-8 por vía subcutánea en t = 0, n = 3.

Grupo F: 10 μg/kg de CCK-8 por vía subcutánea en t = 0, n = 3.

55 Grupo G: 10 μg/kg de PYY(3-36) + 1 μg/kg de CCK-8 por vía subcutánea en t = 0, n = 4.

Grupo H: 10 μg/kg de PYY(3-36) + 10 μg/kg de CCK-8 por vía subcutánea en t = 0, n = 4.

60 Los resultados se muestran en las Figuras 18 y 19. PYY(3-36) inhibió de manera dependiente de la dosis el vaciado de la vesícula biliar inicial con una DE₅₀ de 9,94 μg/kg + 0,24 unidades log. La dosis más alta (Grupo D) aumentó el peso de la vesícula biliar en un 168 % con respecto al observado en los controles inyectados con solución salina (grupo A) (P < 0,005). PYY(3-36) no afectó al vaciado de la vesícula biliar estimulado por CCK-8. Los datos indican que PYY(3-36) inhibe el vaciado de la vesícula biliar a través de vías independientes de CCK. El vaciado de la vesícula biliar en respuesta a CCK exógena no fue afectado por PYY (3-36). Se obtuvo un resultado similar con PYY[1-36] en perros conscientes; un bolo de 400 ng/kg + una infusión de 800 pmol/kg/h no inhibió la contracción de la vesícula biliar estimulada por CCK-8.

65

Es posible que los efectos de PYY(3-36) sobre el vaciado de la vesícula biliar estén mediados por las vías vagales-colinérgicas. Esta idea es apoyada por los hallazgos de que, recientemente, se han identificado autorradiográficamente sitios de unión al péptido YY (PYY) específicos en el área postrema, núcleo del tracto solitario y regiones del núcleo motor dorsal (denominados colectivamente complejo vagal dorsal (DVC)) en ratas. Estas regiones medulares del tronco cerebral son responsables del control reflejo vagovagal de las funciones gastrointestinales, incluyendo la motilidad y la secreción. PYY(3-36) inhibe otras funciones digestivas que están mediadas por mecanismos vagales-colinérgicos tales como el vaciado gástrico.

10 Ejemplo 6. Efectos gastroprotectores de PYY y agonistas de PYY

Se alojaron ratas Harlan Sprague Dawley macho a $22,8 \pm 0,8$ °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas, y se les permitió acceso a voluntad a una dieta convencional para roedores (Teklad LM 485, Madison, WI) y agua. Las ratas, de 200-220 g, se mantuvieron en ayunas durante aproximadamente 20 horas antes de la experimentación.

En $t = -30$, se inyectó PYY(3-36) o solución salina s.c. En $t = 0$, se administró una sonda de etanol absoluto de 1 ml (alcohol etílico-alcohol deshidratado de 200 grados, USP puntilloso) o solución salina. En $t = 30$, las ratas se anestesiaron con isoflurano al 5 %. Se realizó una incisión laparoscópica media. Se dejó el estómago al descubierto y se ligó en los esfínteres esofágicos pilóricos e inferiores. Se extirpó el estómago, se abrió a lo largo de la curvatura menor y se evertió para dejar la mucosa al descubierto. Se enjuagó suavemente la mucosa con solución salina y se evaluó para detectar daños (ulceraciones, vasos sanguíneos dilatados, desprendimiento del revestimiento mucoso) por observadores ciegos para el tratamiento. El daño de la mucosa se puntuó entre 0 (sin daño) y 5 (100 % del estómago cubierto de hiperemia y ulceración).

25 Grupos de tratamiento:

Grupo A: 100 μ l de solución salina s.c. en $t = -30$, sonda de 1 ml de H₂O en $t = 0$, $n = 4$.

Grupo B: 100 μ l de solución salina s.c. en $t = -30$, sonda de 1 ml de etanol absoluto en $t = 0$, $n = 6$.

Grupo C: 1 μ g/kg de PYY(3-36) en $t = -30$, sonda de 1 ml de etanol absoluto en $t = 0$, $n = 5$.

Grupo D: 10 μ g/kg de PYY(3-36) en $t = -30$, sonda de 1 ml de etanol absoluto en $t = 0$, $n = 4$.

Grupo E: 100 μ g/kg de PYY(3-36) en $t = -30$, sonda de 1 ml de etanol absoluto en $t = 0$, $n = 5$.

Grupo F: 300 μ g/kg de PYY(3-36) en $t = -30$, sonda de 1 ml de etanol absoluto en $t = 0$, $n = 5$.

PYY(3-36) redujo de manera dependiente de la dosis la puntuación de la lesión en un $27,4 \pm 6,4$, $29,3 \pm 11,6$ y $53,7 \pm 7,9$ % ($n = 4, 5, 5$, ANOVA de $p < 0,05$) después de la inyección de 10, 100 y 300 μ g/kg de PYY(3-36), respectivamente (Figura 20). PYY[3-36] mostró un efecto gastroprotector, en ratas. PYY[3-36] circulante endógenamente puede desempeñar un papel fisiológico en el control de la secreción de ácido gástrico y la protección de la mucosa gástrica.

45 Ejemplos 7-10. Efectos de los polipéptidos PPF en la ingesta de alimento, el aumento del peso corporal, la tasa metabólica y la composición corporal

En roedores, la reducción del peso tras la administración de PYY(3-36) puede ser atribuible a la disminución del consumo de alimento u otros procesos que afectan al balance de energía (incluyendo el gasto de energía, la distribución de combustible a nivel tisular y/o la absorción de nutrientes del intestino). Se examinaron los efectos de la infusión subcutánea continua de PYY(3-36) (1 mg/kg/día, hasta 7 días) en la tasa metabólica, la combustión de grasa y/o la pérdida de energía fecal en ratones con obesidad inducida por la dieta (OID).

55 Cuidado y alojamiento de los animales

Los Ejemplos 7-10 utilizaron un modelo de ratones con obesidad inducida por la dieta (OID) para la enfermedad metabólica. Antes del período de tratamiento, se alimentaron ratones C57BL/6J macho con una dieta de alto contenido en grasa (N° D12331, el 58 % de las calorías en forma de grasa, Research Diets, Inc.) durante 6 semanas a partir de las 4 semanas de vida. Durante el estudio, los ratones se mantuvieron con esta dieta de alto contenido de grasa en forma de polvo durante todo el período de tratamiento a menos que se indique lo contrario. Se proporcionó agua a voluntad durante todo el estudio. Los animales se alojaron bajo un ciclo de luz:oscuridad de 12 h:12h a 21-23 °C, y se les permitió el acceso a voluntad a la comida antes y después del tratamiento. En algunas divulgaciones, se usaron ratones NIH Swiss macho de ocho semanas de vida (no obesos) (HarlanTeklad, Indianápolis, IN, EE.UU.) alimentados con un pienso convencional (Teklad N° LM7012, Madison, WI) en los experimentos de vaciado de la vesícula biliar. Donde se ha señalado, un grupo de ratones no obesos de edad similar fue alimentado con una dieta

baja en grasa (Nº D12329, el 11 % de calorías de grasa) con el fin de comparar los parámetros metabólicos con los grupos de OID.

Fuente de los péptidos

5 En algunas divulgaciones, se sintetizó la sal de ácido trifluoroacético de PYY(3-36) humano (> 98 % de pureza) usando métodos convencionales (Peptisyntha, Torrance, CA), y su identidad se confirmó mediante espectroscopia de masas.

10 Diseños experimentales, sangre y colección de tejidos para el análisis de la composición corporal

En los estudios de los parámetros metabólicos [Estudio A], absorción de nutrientes por el intestino [Estudios B y C], ingesta de alimentos y composición corporal [Estudios B y C], se usaron ratones que se alojaron individualmente durante 1 semana antes del tratamiento. A lo largo de los experimentos, se controlaron diariamente la ingesta de alimentos y el peso corporal. Durante el período de tratamiento, se administraron vehículo (dimetilsulfóxido al 50 % en agua) y PYY(3-36) (1 mg/kg/día) por infusión subcutánea (s.c.) continua usando bombas osmóticas Alzet® (Durect Corp., Cupertino, CA; Modelos 1003D, 2001 y 2004 para estudios de 3, 7, y 28 días, respectivamente) colocadas en la región interescapular bajo anestesia de isoflurano. Al final de cada estudio, los animales se sacrificaron después de un ayuno de 2 a 4 h mediante sobredosis de isoflurano. Se recogió sangre en jeringas lavadas abundantemente con heparina de Na mediante punción cardíaca, y se congeló el plasma inmediatamente. En algunos estudios (estudios B y C), se determinó la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA; PixiMus, GE Lunar). Se desecaron las capas de grasa epididimales bilaterales y tejido adiposo pardo intraescapular (BAT), y se determinaron los pesos. Se colocaron muestras de hígado extirpado en RNAlater (Ambion, Austin, TX) y se almacenaron a -20 °C.

25 Calorimetría indirecta [Estudio A]. Se aclimataron ratones OID a las jaulas de calorimetría indirecta durante 4 días antes de la medición de la tasa metabólica y la RQ posteriores al tratamiento (Oxymax; versión del programa 2.52; Columbus Instruments, Columbus, OH). El % de CV del animal dentro durante el inicio del estudio previo al tratamiento de 2 días fue de una media de $4,6 \pm 0,8$ % y $4,0 \pm 0,8$ % para el gasto de energía en el ciclo de luz y oscuridad, respectivamente, lo que indica la aclimatación adecuada. Tras la implantación de la bomba osmótica (controles de vehículo, n = 13; PYY(3-36) a 1 mg/kg/día, n = 12), se realizaron mediciones calorimétricas de manera continua durante 7 días. La producción de calor se calculó con el programa informático instrumental (basado en Lusk, G., (1928) "The Elements of the Science of Nutrition", IV Ed., W. B. Saunders Company, Filadelfia.) y se presentó en relación con la masa corporal medida en cada día de tratamiento.

35 Análisis de energía fecal [Estudios B y C]. Se aclimataron los ratones a jaulas metabólicas (Jaulas de diuresis; Nalge Nunc Int'l Corp., Rochester, NY; Estudio B) o a jaulas convencionales con suelo de malla metálica elevado [Estudio C] y pienso en polvo rico en grasa durante 4 días antes del tratamiento. En el Estudio B, se determinó el contenido de energía fecal usando bombas de calorimetría (Covance Labs; Madison, WI). Para recoger suficiente material, se usó una estrategia de combinación para cada ratón: se compararon muestras combinadas de los individuos del período de inicio del estudio de 2 días, el período de tratamiento temprano (días 1, 2, 3) y el período de tratamiento tardío (días 5, 6, 7). En el Estudio C, se determinó el contenido de energía fecal en muestras recogidas durante las últimas 24 horas del fondo de las jaulas revestidas de papel absorbente.

45 Efectos a largo plazo de PYY(3-36) sobre el peso corporal en ratones OID. Se administraron vehículo (n = 18) o PYY(3-36) (n = 24; 300 µg/kg/día, DE₅₀ estimada para el cambio de peso en un estudio previo de este modelo (Pittner, *et al.*, (2004) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28: 963-71)) a los ratones OID mediante bombas osmóticas s.c. Alzet. A los 28 días, se sustituyeron las bombas. Los controles siguieron recibiendo vehículo y la mitad del grupo de PYY(3-36) (n = 12) siguió recibiendo el péptido. La otra mitad del grupo de PYY(3-36) (n = 12), que había recibido PYY(3-36) durante el período de tratamiento inicial, recibió nuevas bombas que contenían vehículo para ensayar el efecto de la retirada de péptidos. Los ratones fueron alimentados con dieta de pienso con alto contenido en grasas, y se registraron los pesos corporales y la ingesta de alimentos semanalmente.

55 Vaciado de la vesícula biliar en ratones. Ratones no obesos en el estado de postabsorción (3 h en ayunas) recibieron por inyección s.c. solución salina (n = 14) o PYY(3-36) a 1, 10 o 100 µg/kg (n = 6, 11, 8, respectivamente). Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical a los 30 min después de la inyección, y se extirparon las vesículas biliares y se pesaron como una medida de la tasa de vaciado de la vesícula biliar.

60 Ensayos bioquímicos. Se midieron el β-hidroxibutirato (Cat. Nº 2440, STANBIO Laboratory, Boerne, TX), glicerol (Cat. Nº TR0100, Sigma, St. Louis, MO) y ácidos grasos no esterificados (NEFA C, Cat. Nº 994-75409, Wako Chemicals, Richmond, VA) mediante ensayos colorimétricos convencionales. La inmunoreactividad total de PYY en plasma fue determinada por Linco Diagnostic Services (St. Louis, MO) usando un RIA de PYY humano que mostraba < 0,1 % de reactividad cruzada con PYY(3-36) de rata o de ratón, y un promedio de 39,3 ng/ml (~10 nM) en ratones tratados con 1 mg/kg/día de PYY(3-36). Se midió la lipólisis *ex vivo* (liberación de glicerol durante 1 h) en las preparaciones de capa de grasa retroperitoneal de ratonas hembra no obesas usando el método de Heffernan (Heffernan, *et al.*, (2000) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279: E501-7). Se incubaron las capas de grasa con

PYY(3-36) a concentraciones que variaban niveles en plasma fisiológicos superiores a farmacológicos (0,05, 0,5 y 10 nM). Se compararon los valores con las tasas iniciales de tejido adiposo sin tratar.

Se realizaron comparaciones estadísticas entre el control y los animales tratados a lo largo del tiempo (Ejemplos 7 y 8) usando un análisis de la varianza de dos vías (ANOVA) para determinar los efectos del tiempo, el tratamiento y la interacción entre el tiempo y el tratamiento (Prism v. 4.01, programa informático GraphPad, San Diego, CA). Las diferencias entre el control y los grupos tratados se analizaron mediante pruebas t. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas a valores de $p < 0,05$. En algunas realizaciones, las diferencias entre las medias de los grupos de tratamiento para los parámetros determinados a lo largo del tiempo se analizaron usando un análisis de medidas repetidas de la varianza; las pruebas post-hoc dentro de los puntos temporales se analizaron para los efectos simples usando el error estándar combinado (SPSS versión 13.0, Chicago, IL). Se llevaron a cabo comparaciones de dos grupos usando la prueba t de Student, y los datos de dosis-respuesta se evaluaron usando un ANOVA de una vía y la comparación de Tukey. Los datos se presentan como la media \pm ETM, considerándose un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

Análisis de expresión génica. Se aisló ARN para el análisis de la expresión génica de un subconjunto de tejidos según las instrucciones del fabricante (kit RiboPure N° 1924; Ambion). Se usó un análisis de RT-PCR cuantitativo en tiempo real de una sola etapa para medir la abundancia de ARNm (ABI 7900HT; Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA). Las condiciones de 50 μ l de reacción fueron: 2,5 μ l de mezcla de cebador/sonda Assay-on-Demand®, 1 x mezcla maestra, 1 x mezcla inhibidora de Multiscribe/ARNasa y 50 ng de ARN. Las condiciones de la RT-PCR fueron: 48 °C durante 30 min., 95 °C durante 10 min, y a continuación, 40 ciclos (95°C 15 s/60 °C 1 min). Para cada gen, se corrigieron los números de ciclos para la variación de la carga mediante el ensayo simultáneo de la abundancia de ARN de 18S usando un conjunto de cebador/sonda disponible en el mercado (ABI). Se determinó la abundancia relativa de los ARNm correspondientes a los siguientes genes usando conjuntos de cebador/sonda Assay-on-Demand® de ABI: palmitoiltransferasa de carnitina de tipo renal 1 (L-CPT1 o CPT1a; Mm00550438_ml), acetil-CoA carboxilasa 1 (ACC1; Mm01304257_ml), ACC2 (Mm01204677_ml), hidroximetilglutaril-CoA sintasa mitocondrial (HMGCS2; Mm00550050_ml), malonil-CoA descarboxilasa (MCD o MLYCD; Mm01245664_ml) y proteína de desacoplamiento 1 (UCP1; Mm00494069_ml). Los resultados de estos análisis de expresión génica se muestran en la Tabla 3 que se presenta a continuación. La abundancia de ARNm se expresa como la diferencia en veces frente a los valores del control tratado con vehículo dentro de un tiempo de tratamiento dado. * $P < 0,05$ frente al vehículo.

Tiempo de tratamiento	3 días		7 días	
	Vehículo (n = 8)	PYY(3-36) (n = 9)	Vehículo (n = 8)	PYY(3-36) (n = 7)
L-CPT1	1,00 \pm 0,08	0,93 \pm 0,08	1,00 \pm 0,05	1,17 \pm 0,15
ACC1	1,00 \pm 0,11	1,02 \pm 0,11	1,00 \pm 0,10	1,36 \pm 0,13*
ACC2	1,00 \pm 0,13	0,86 \pm 0,11	1,00 \pm 0,09	1,47 \pm 0,17*
MCD	1,00 \pm 0,09	0,77 \pm 0,09	1,00 \pm 0,10	0,89 \pm 0,10
HMGCS2	1,00 \pm 0,11	0,68 \pm 0,10*	1,00 \pm 0,05	1,04 \pm 0,08

Ejemplo 7

Se implantaron en ratones OID alojados individualmente bombas osmóticas interescapulares por vía subcutánea (s.c.) para administrar bien vehículo (dimetilsulfóxido al 50 % [DMSO] en agua), $n = 13$ o PYY(3-36) humano sintético, $n = 12$. Las bombas de este último grupo se configuraron para administrar 1.000 μ g/kg/d de PYY(3-36) durante 7 días.

Se midieron los pesos corporales y la ingesta de alimento en intervalos regulares a lo largo de los períodos de estudio. Se determinaron el cociente respiratorio (RQ, definido como la producción de CO₂, consumo de O₂) y la tasa metabólica usando calorimetría indirecta de todo animal (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, OH).

Los ratones fueron sacrificados por sobredosis de isoflurano, y se midió un índice de adiposidad (peso de la capa grasa epididimal bilateral).

Ejemplo 8

Este experimento repitió esencialmente el estudio descrito en el Ejemplo 7, con $n = 9$ por grupo (vehículo y PYY(3-36)). Sin embargo, antes de la determinación del peso epididimal, se analizó la composición corporal (masa magra, masa grasa) para cada ratón usando un instrumento de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) según las instrucciones del fabricante (Lunar Piximus, GE Imaging System).

Las Figuras 21A y 21B muestran el cambio en el peso corporal como un porcentaje del valor inicial para ratones OID que recibieron de manera continua vehículo o PYY (3-36) (1.000 μ g/kg/d) durante 7 días. La Figura 21A muestra los

resultados del Ejemplo 7 y la Figura 21B muestra los resultados del Ejemplo 8, estando la significación indicada como *p < 0,05, **p < 0,01, *** p < 0,001 frente a los controles.

Las Figuras 22A y 22B muestran el cambio en la ingesta de alimento como un porcentaje del valor inicial para los ratones OID que recibieron de manera continua vehículo o PYY(3-36) (1.000 µg/kg/d) durante 7 días. La Figura 22A muestra los resultados del Ejemplo 7 y la Figura 22B muestra los resultados del Ejemplo 8, estando la significación indicada como *p < 0,05, **p < 0,01, *** p < 0,001 frente a los controles. No parece que haya una tendencia de reducción de la ingesta de alimento en el Día 3 (‡ indica p = 0,06) en la Figura 22A y el Día 5 (‡ indica p = 0,1) en la Figura 22B.

Se midió y se comparó el cociente respiratorio (RQ) de los ratones en el Ejemplo 7. El RQ en los ratones OID que recibieron PYY(3-36) se redujo durante varios períodos del ciclo de oscuridad, y fue menor durante el ciclo de luz a lo largo del período de estudio. Un valor de RQ cercano a 0,70 indica dependencia del catabolismo de las grasas para satisfacer las necesidades de energía del animal. Por lo tanto, el RQ relativamente menor en los animales que recibieron PYY(3-36) coincide con el aumento de la utilización de la grasa como energía frente a los ratones de control (*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 frente a los controles). Este efecto es especialmente persistente durante el ciclo de luz, cuando los animales están en un estado de postabsorción (reducción de la ingesta de alimentos en relación con el ciclo de oscuridad) (véanse las Figuras 23A y 23B). Estos resultados indican que PYY(3-36) tiene propiedades que impulsan la combustión de las grasas para satisfacer las necesidades calóricas, lo que puede conducir a una pérdida preferente de grasa frente a la proteína.

Por otro lado, la reducción del RQ observada con la administración de PYY(3-36) en ratones OID en relación con el control que recibió vehículo es indicativa de una mejor utilización de las grasas para la obtención de energía a nivel tisular y celular (aumento de β-oxidación de ácidos grasos). La mayor parte de la tasa metabólica y del RQ se ve influida por el metabolismo en los tejidos no adiposos tales como el hígado y el músculo esquelético. Se deduce entonces que PYY, PYY(3-36) y los agonistas de los mismos podrían ser terapéuticamente útiles en situaciones en las que se desee la mejora de la β-oxidación de los ácidos grasos en los tejidos no adiposos, con el mantenimiento de la masa corporal magra. Los ejemplos de dichas afecciones incluyen, pero sin limitación, esteatohepatitis no alcohólica y lipodistrofia. Un ejemplo más específico puede ser en el tratamiento de los pacientes con SIDA que estén tomando inhibidores de la proteasa. Estos pacientes pueden sufrir lipodistrofia (distribución irregular de la grasa) que tiende a aumentar en el contorno del tronco central, mientras que, al mismo tiempo, la grasa de los brazos y de las piernas disminuye. El objetivo del tratamiento sería la reducción de la grasa central y un aumento de la masa muscular periférica.

Las Figuras 24A, 24B, 25A y 25B, por ejemplo, muestran pruebas de que PYY(3-36) y sus agonistas tienen la propiedad de inducir preferentemente la pérdida de grasa frente a la pérdida de tejido corporal magro. Se pesaron capas de grasa epididimales de ratones del Ejemplo 7 y del Ejemplo 8, y la reducción del peso de la capa de grasa epididimal de los ratones que habían recibido PYY(3-36) frente a los ratones que habían recibido vehículo, como se muestra en las Figuras 24A y 24B, Ejemplos 7 y 8, respectivamente, indican la reducción de la adiposidad en ratones OID que reciben PYY(3-36), (**p < 0,01, ***p < 0,001 frente a los controles). Además, la adiposidad reducida de los ratones que habían recibido PYY(3-36) se ve apoyada por la determinación de la masa de grasa inferior en todo el animal mediante DEXA de los ratones del Ejemplo 8 (Figura 25A; **p < 0,01 frente a los controles). De los resultados de DEXA, es de particular interés que, a pesar de la pérdida de peso significativa (Figura 21B) y la pérdida de grasa (Figura 24B y Figura 25A), la masa corporal magra se mantuviera en los ratones que habían recibido PYY(3-36), no difiriendo mucho de la de los ratones que habían recibido vehículo (Figura 25B).

Ejemplo 9

En este experimento, se estudió el efecto de la dosis de PYY(3-36) y durante un período más largo que en los experimentos anteriores. Se implantaron s.c. bombas osmóticas intraescapulares en ratones OID para administrar bien vehículo (solución salina) o PYY(3-36). Las bombas de este último grupo se establecieron para ofrecer un intervalo de dosis de hasta 1.000 µg/kg/d durante 28 días. Los pesos corporales y la ingesta de alimento se midieron a intervalos regulares a lo largo de los períodos de estudio.

Se alojaron los ratones de dos en dos por jaula. Los tamaños de muestra para el peso corporal y la ingesta de alimento en este experimento fueron n = 20, n = 14 y n = 12 para los controles de alto contenido en grasa, el grupo comparador de bajo contenido en grasa y los grupos alimentados con alto contenido en grasa y PYY(3-36), respectivamente. Para las medidas de la composición corporal, el tamaño de las muestras fue de n = 18, n = 14 y n = 12 para los controles de alto contenido en grasa, el grupo comparador de bajo contenido en grasa y los grupos alimentados con alto contenido en grasa y PYY(3-36), respectivamente.

La Figura 26 muestra el cambio en el peso corporal como un porcentaje del peso corporal inicial de los ratones que recibieron vehículo alimentados con pienso de bajo contenido en grasa, los ratones OID que recibieron vehículo alimentados con pienso de alto contenido en grasa y los ratones OID que recibieron PYY(3-36) alimentados con pienso de alto contenido en grasa. El aumento de las dosis de PYY(3-36) muestra un efecto de aumento en el peso corporal (*p < 0,05 frente a los controles).

La Figura 27 muestra la ingesta de alimento semanal de los ratones durante cuatro semanas del estudio. El grupo de ratones con alimentación de bajo contenido en grasa y de ratones OID que recibieron PYY(3-36) (1.000 µg/kg/d) alimentados con alto contenido en grasa consumieron de manera constante significativamente menos comida que los controles de ratones OID con alimentación de alto contenido en grasa durante los cuatro semanas del estudio.

Las Figuras 28A y 28B muestran que mientras que la masa grasa fue menor en los ratones alimentados con bajo contenido en grasa y los ratones OID que recibieron PYY(3-36) (1.000 µg/kg/d) alimentados con alto contenido en grasa (*p < 0,01; ***p < 0,001 frente a los controles de ratones OID con alimentación de alto contenido en grasa), los ratones alimentados con bajo contenido en grasa resultaron tener significativamente menos masa proteica, mientras que los ratones OID que recibieron PYY(3-36) (1.000 µg/kg/d) no tuvieron significativamente menos masa proteica que los controles de alimentación con alto contenido en grasa. Se determinó la composición corporal de toda la carcasa por análisis proximal usando métodos convencionales (Covance Laboratories, Madison, WI).

Ejemplo 10

En otro estudio similar a los llevados a cabo en los Ejemplos 7 y 8, se implantaron en ratones OID alojados individualmente bombas osmóticas interescapulares por vía subcutánea (s.c.) para administrar bien vehículo (dimetilsulfóxido al 50 % [DMSO] en agua), n = 10 o PYY(3-36) humano sintético, n = 10. Las bombas de este último grupo se configuraron para administrar 1.000 µg/kg/d de PYY(3-36) durante 3 días.

Las Figuras 29A y 29B muestran el cambio en el peso corporal y en la ingesta de alimento, respectivamente, como un porcentaje del valor inicial para los ratones OID que recibieron de manera continua vehículo o PYY(3-36) (1.000 µg/kg/d) durante 3 días. Las Figuras 29A y 29B muestran una reducción significativa en el peso corporal y en la ingesta de alimentos en los ratones OID que recibieron PYY(3-36) en el transcurso del período de tratamiento (*p < 0,05, **p < 0,01, *** p < 0,001 frente a los controles).

La Figura 30 muestra adiposidad significativamente inferior en ratones OID que recibieron PYY(3-36) frente a los controles como se indica por el peso inferior de la capa de grasa epididimal (**p < 0,01 frente al control). La Figura 31A muestra una adiposidad significativamente inferior en ratones OID que recibieron PYY(3-36) frente a los controles como se indica por una determinación inferior de la masa de grasa de todo el animal por DEXA, como se describe en el Ejemplo 8 (**p < 0,01 frente al control). Mientras que los ratones OID que recibieron PYY(3-36) perdieron peso corporal de manera significativa, y redujeron la ingesta de alimento y tenían menos adiposidad frente a los controles, la Figura 31B muestra que la masa corporal magra de los ratones que recibieron PYY(3-36) no difirió significativamente de la de los controles.

Las Figuras 32A y 32B muestran los efectos de la administración de vehículo o PYY(3-36) sobre la tasa metabólica durante el ciclo de luz (panel superior) y el ciclo de oscuridad (panel inferior) en ratones OID. Símbolos: círculos rellenos: controles tratados con vehículo; rombos no rellenos: tratados con PYY(3-36) (1 mg/kg/día, infusión subcutánea continua). El Día 0 representa el valor medio de la línea basal (pretratamiento) (25,2 ± 0,3 kcal/kg/h y 30,8 ± 0,3 kcal/kg/h durante el ciclo de luz y oscuridad, respectivamente).

La Figura 33 muestra los efectos agudos de la inyección i.p. de PYY(3-36) en el vaciado de la vesícula biliar en ratones no obesos. Se representan los pesos de la vesícula biliar medidos 30 min después de la inyección, siendo un peso superior reflejo de una tasa de vaciado de la vesícula biliar basal reducida. ****p < 0,001, significativamente diferentes frente a los controles tratados con solución salina.

Las Figuras 34A y 34B muestran el efecto de la administración prolongada y la retirada de PYY(3-36) en ratones OID sobre el peso corporal y la ingesta de alimento, respectivamente. Se trataron ratones OID con PYY(3-36) (300 µg/kg/día) o vehículo para un máximo de 56 días. El PYY(3-36) fue retirado de algunos animales después de 28 días y se sustituyó con vehículo. Símbolos: círculos rellenos: controles tratados con vehículo; rombos no rellenos: tratados con PYY(3-36); rombos rellenos: PYY (3-36) días 0-28 días, seguido de vehículo los días 28-56. El peso medio inicial (pretratamiento) fue de 24,7 ± 1,6 g. El peso corporal fue significativamente diferente en los animales tratados con PYY(3-36) en todos los puntos temporales (p ≤ 0,001 frente al control de vehículo); el peso corporal en los ratones en los que se retiró el PYY(3-36) no difirió del de los controles durante el día 35 o después.

En general, se observó que la infusión subcutánea continua de PYY(3-36) (1 mg/kg/día, hasta 7 días) resultó aumentar la tasa metabólica, la combustión de la grasa y/o la pérdida de energía fecal en ratones con obesidad inducida por la dieta (OID). PYY(3-36) redujo de forma transitoria la ingesta de alimento (por ejemplo, del 25 al 43 % menos en el Día 2 con respecto al valor inicial previo al tratamiento) y redujo el peso corporal (por ejemplo, reducción del 10,9 % el Día 2 frente al valor inicial). El efecto sobre el peso corporal fue duradero, perdurando a lo largo de un estudio de 56 días. La retirada de PYY(3-36) después de 28 días de tratamiento se asoció con una mayor ingesta transitoria de alimento y la recuperación del peso hasta el nivel de control. La tasa metabólica específica de la masa (kcal/kg/h) no difirió de los controles. El RQ del ciclo de luz fue reducido por PYY(3-36) durante todo el estudio (un promedio de 0,730 ± 0,006 frente a 0,750 ± 0,009 en los controles; p < 0,001). El

cociente respiratorio (RQ) en el ciclo de oscuridad se redujo transitoriamente en los ratones tratados con PYY(3-36) (por ejemplo, el Día 2, $0,747 \pm 0,008$ frente a $0,786 \pm 0,004$ en los controles; $p < 0,001$). El peso de la capa de grasa epididimal en los ratones tratados con PYY(3-36) disminuyó en aproximadamente un 50 %. La lipólisis de la capa de grasa *ex vivo* no fue estimulada por PYY(3-36), ni hubo cambios en la expresión de los genes hepáticos relacionados con el metabolismo de los lípidos. PYY(3-36) disminuyó el vaciado de la vesícula biliar basal en ratones no obesos. Sin embargo, la densidad de la energía fecal (kcal/100 g) no cambió lo suficiente como para afectar al balance de energía.

En algunas divulgaciones, se adquirieron ratas propensas a la OID macho endogámicas en Charles Rivers Laboratories. Estas ratas fueron desarrolladas a partir de una línea de ratas Crl:CD[®](SD)BR que son propensas a la obesidad con una dieta relativamente alta en grasa y energía. Estos animales ganan rápidamente peso y grasa corporal, lo que da lugar a un estado hipertriglicéridémico, hiperleptinémico e hiperinsulinémico. Se alojaron individualmente en jaulas de caja de zapatos a 22 °C en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se mantuvieron con una dieta a voluntad de contenido en grasa moderadamente alto (32 % de kcal de la grasa; Research Diets D1226B) durante las 6 semanas previas al tratamiento farmacológico. Al final del período de engorde, sus pesos corporales eran de ~500 g. La administración crónica de los compuestos de ensayo fue mediante bomba osmótica subcutánea. Se realizó una calorimetría indirecta transcurrida una semana. Se analizaron los analitos en plasma el día 14 después del ayuno nocturno. Se realizaron los análisis de la ingesta de alimentos, del peso corporal, ganancia de peso corporal, composición corporal, tasa metabólica, RQ, EE, secreción de ácido gástrico, vaciado gástrico, vaciado de la vesícula biliar y comparaciones estadísticas como se ha descrito anteriormente.

La Figura 35 representa un ejemplo de la reducción dependiente de la dosis de la ingesta de alimento acumulada y el porcentaje de cambio en el peso corporal observado tras la administración de PYY(3-36) en ratas propensas a OID endogámicas a los 14 días. Basándose en estos datos, se seleccionó una dosis de 500 µg/kg/día de PYY(3-36) para los experimentos de examen de los efectos de combinar PYY(3-36) con otros agentes comercializados para el tratamiento de la obesidad, el control del apetito o la alteración de la composición corporal tales como, por ejemplo, pero sin limitación, una amilina, un agonista de la amilina o un análogo agonista de la amilina, calcitonina de salmón, una colecistocinina (CCK) o agonista de CCK, una leptina (proteína OB) o agonista de leptina, una exendina o análogo agonista de la exendina, un péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), agonista de GLP-1 o análogo agonista de GLP-1, CCK, agonistas de CCK, calcitonina, agonistas de la calcitonina, antagonistas del receptor CB1 de cannabinoides de molécula pequeña, rimonabant, inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, fentermina o sibutramina. En algunas realizaciones, se combinó una dosis de 500 µg/kg/día de PYY(3-36) con una dosis de 100 µg/kg/día de amilina. En algunas divulgaciones, se combinó una dosis de 200 µg/kg/día de PYY(3-36) con una dosis de 100 µg/kg/día de amilina.

Por ejemplo, la Figura 36 representa los efectos ilustrativos de la administración de 200 µg/kg/día de PYY(3-36) con y sin la administración conjunta de 100 µg/kg/día de amilina sobre el peso corporal, así como sobre los parámetros en plasma en ayunas en ratas propensas a OID. Se encontró que la administración conjunta de PYY(3-36) tiene un efecto aditivo en la reducción del peso corporal. También se observó un efecto reductor de la glucosa de la administración de PYY(3-36) solo. Además, la administración conjunta de amilina y PYY(3-36) redujo los niveles de triglicéridos de forma aditiva, sin reducir los niveles de colesterol HDL. El efecto aditivo sobre la pérdida de peso observada tras la administración conjunta de PYY(3-36) y amilina fue acompañado por una reducción del cociente respiratorio (RQ) sin una reducción significativa del gasto energético (EE) en estas ratas propensas a OID (véase la Figura 37).

El efecto aditivo sobre la pérdida de peso observada tras la administración conjunta de PYY(3-36) y amilina también fue acompañado por una reducción significativa de la masa de tejido graso, sin la reducción concomitante de la masa proteica con respecto al vehículo (véase la Figura 38). Por lo tanto, la combinación de PYY(3-36) y amilina parece ser eficaz en la alteración de la composición corporal a través de la reducción de la grasa corporal ahorrando masa magra.

Se ensayó la estabilidad de varios polipéptidos PPF en el plasma humano y se comparó con la estabilidad en plasma de PYY(3-36). Para evaluar la degradación *in vitro*, se incubó cada uno de los polipéptidos PPF o PYY(3-36) en plasma humano a 37 °C durante tres horas, y se retiraron alícuotas en los puntos temporales especificados y se analizaron para determinar la concentración de péptido. La concentración de péptido se determinó por comparación con una curva estándar, y las tasas de degradación se determinaron mediante el cálculo de la pendiente de la variación de la concentración con el tiempo. En la Figura 39, se muestra una comparación entre la velocidad de degradación de un polipéptido PPF y la de PYY(3-36). En este ejemplo, el compuesto de polipéptido PPF 4883 tiene una mayor estabilidad en plasma en comparación con PYY(3-36). La Figura 54 compara las tasas calculadas de degradación de otros varios polipéptidos PPF con la de PYY(3-36). Se observó que los compuestos 4676, 4247 y 4753 tienen una mayor estabilidad en plasma en este ensayo en comparación con PYY(3-36), mientras que el compuesto 4757 es menos estable que PYY(3-36).

En modelos de ratón y de rata OID, se encontró que la administración crónica de compuesto de polipéptido PPF 4883 tuvo una mayor eficacia en la reducción del peso corporal en comparación con PYY(3-36) (véase la Figura 41).

5 En algunas divulgaciones, un polipéptido PPF puede reducir preferentemente los triglicéridos en plasma, sin cambiar otros analitos del plasma, tales como los niveles de colesterol HDL, glucosa o HbA1C. En algunas divulgaciones, un polipéptido PPF puede reducir los niveles de triglicéridos y de amilasa en plasma, sin cambiar otros analitos del plasma, tales como los niveles de colesterol HDL, glucosa o HbA1C. En algunas realizaciones, la reducción de los niveles de triglicéridos en plasma es mayor que la reducción de los niveles de colesterol. En algunas divulgaciones, los niveles de triglicéridos en plasma se reducen y los niveles de colesterol LDL se reducen
10 en menor medida. La Figura 43 demuestra que la administración crónica de compuesto de polipéptido PPF 4883 en ratas OID durante 28 días altera la composición corporal mediante la reducción de la masa de tejido graso sin cambiar la masa de tejido magro, y la Figura 44 representa la reducción preferida de los niveles de triglicéridos mediante la administración del compuesto de polipéptido PPF 4883.

15 En algunas divulgaciones, el polipéptido PPF y otro agente, tal como la amilina, se administran a través de la misma bomba subcutánea. En algunas divulgaciones, el polipéptido PPF y otro agente, tal como la amilina, se administran a través de bombas subcutáneas separadas. La Figura 48 representa los efectos ilustrativos de la administración de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de PYY(3-36) o un polipéptido PPF con y sin la administración conjunta de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de amilina sobre el peso corporal en ratas propensas a OID. Se encontró que la administración conjunta de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de PYY(3-36) y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de amilina tuvo un efecto aditivo en la reducción del peso corporal. Las Figuras 48 y 49 muestran que los compuestos de polipéptidos PPF 4883 y 4917 son más potentes que PYY(3-36) en la reducción del peso corporal. Las Figuras 48 y 49 también muestran que la administración conjunta de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de compuesto de polipéptido PPF 4883 o compuesto 4917 más 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de amilina tiene un efecto aditivo correspondientemente mayor en la reducción del peso corporal en comparación con el efecto aditivo de PYY(3-36) más la amilina. El efecto aditivo sobre la pérdida de peso observado tras la administración conjunta del compuesto de polipéptido PPF 4883 más amilina se vio acompañado de una reducción del cociente respiratorio (RQ) y del gasto energético (EE) en estas ratas propensas a OID (véase la Figura 53).

30 El efecto aditivo sobre la reducción del peso corporal en las ratas propensas a OID observado tras la administración conjunta de amilina más compuesto de polipéptido PPF 4883 o 4917 se vio acompañado de una reducción significativa de la masa de tejido graso, sin una pérdida significativa de tejido magro (véanse las Figuras 50 y 51). La administración conjunta del compuesto 4883 y amilina parece tener un efecto sinérgico sobre la reducción del peso corporal (Figura 51). En conjunto, estos datos demuestran que la administración conjunta de amilina más un polipéptido PPF es un medio eficaz de modificación de la composición corporal a través de la reducción de la grasa corporal ahorrando masa magra.

35 La Figura 52 muestra que el compuesto de polipéptido PPF 4917, con o sin la administración conjunta de amilina, es más eficaz que PYY(3-36) en la reducción de los niveles de insulina en ayunas en ratas OID.

40 En la Tabla 4 que figura a continuación, se muestran ciertos polipéptidos PPF, aunque se prevén otros polipéptidos. Se pueden usar las siguientes abreviaturas: hK = homolisina, hR = homoarginina, hS = homoserina, hP = homoprolina, G (oct) = octilglicina, Aib = ácido 2-aminoisobutírico, Cit = citrulina, Dap = ácido diaminopropiónico, Sar = sarcosina.

45 Aunque la presente invención se ha descrito en términos de varios ejemplos y realizaciones, se entiende que a los expertos en la materia se les ocurrirán variaciones y modificaciones. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran la totalidad de dichas variaciones equivalentes que pertenecen al alcance de la invención como se reivindica.

50 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LEVY, ODILE ESTHER JODKA, CAROLYN M. GHOSH, SOUMITRA SHANKAR PARKES, DAVID PITTNER, RICHARD A. D'SOUZA, LAWRENCE AHN, JOHN S. PRICKETT, KATHRYN SUSAN ROTH, JONATHAN ADAMS, SEAN

55 <120> MOTIVOS DE LA FAMILIA DE POLIPÉPTIDOS PANCREÁTICOS, POLIPÉPTIDOS Y MÉTODOS QUE LOS COMPRENDEN

<130> 0406-PCT2-0

60 <140>
<141>

<150> PCT/US2005/004351

65 <151> 11-02-2005

<150> 11/055.098
 <151> 11-02-2005

5 <150> 60/635.897
 <151> 13-12-2004

<160> 482

10 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1
 <211> 36
 <212> PRT

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

20

<210> 2
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 2

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30

<210> 3
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 3

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

ES 2 550 536 T3

5 <210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10 <210> 5
<211> 36
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (32)
<223> Aib

20 <400> 5

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ala Xaa
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 6
<211> 36
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 6

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35 <210> 7
<211> 36
<212> PRT

ES 2 550 536 T3

<213> *Raja rhina*

<400> 7

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

Leu Ala Lys Tyr Ile Ser Ala Asp Arg His Tyr Ile Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5

<210> 8

<211> 34

<212> PRT

<213> *Raja rhina*

<400> 8

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

Lys Tyr Ile Ser Ala Asp Arg His Tyr Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15

<210> 9

<211> 36

<212> PRT

<213> *Danio rerio*

<400> 9

Ala Pro Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp
 1 5 10 15

Val Ala Lys Tyr Tyr Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

25

<210> 10

<211> 34

<212> PRT

<213> *Danio rerio*

30

<400> 10

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 11
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Raja rhina*

<400> 11

Pro Lys Pro Glu Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 12
 <211> 37
 <212> PRT
 15 <213> *Gallus gallus*

<400> 12

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

Glu Ile Ala Gln Tyr Phe Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

20 <210> 13
 <211> 36
 <212> PRT
 25 <213> *Rana ridibunda*

<400> 13

Met Pro Pro Lys Pro Asp Asn Pro Ser Ser Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Lys Tyr Met Leu Ala Val Arg Asn Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 14

ES 2 550 536 T3

<211> 34
 <212> PRT
 <213> *Rana ridibunda*

5 <400> 14

Pro Lys Pro Asp Asn Pro Ser Ser Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Lys Tyr Met Leu Ala Val Arg Asn Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 15
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Ichthyomyzon gagei*

15 <400> 15

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

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

Arg Tyr

20 <210> 16
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Raja rhina*

25 <400> 16

Pro Lys Pro Glu Asn Pro Gly Asp Asn Ala Ser Pro Glu Glu Met Ala
 1 5 10 15

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

Arg Tyr

30 <210> 17
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Rana ridibunda*

<400> 17

Thr Lys Pro Glu Asn Pro Gly Asn Asp Ala Ser Pro Gln Glu Met Ala
1 5 10 15

Lys Tyr Met Thr Ala Leu Arg His Tyr Val Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

5
<210> 18
<211> 36
<212> PRT
<213> *Rana ridibunda*

<400> 18

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

Met Thr Lys Tyr Leu Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10

15
<210> 19
<211> 34
<212> PRT
<213> *Rana ridibunda*

<400> 19

Pro Lys Pro Glu Asn Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Met Thr
1 5 10 15

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

Arg Tyr

20

25
<210> 20
<211> 34
<212> PRT
<213> *Danio rerio*

<400> 20

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

ES 2 550 536 T3

<210> 21
<211> 34
<212> PRT
<213> *Amia calva*

5

<400> 21

Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Thr Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

10

<210> 22
<211> 34
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 22

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 23
<211> 34
<212> PRT
<213> *ovis Aries*

25

<400> 23

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ala Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 24
<211> 34
<212> PRT
<213> *Ovis aries*

<400> 24

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Ala
1 5 10 15

Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

5
<210> 25
<211> 33
<212> PRT
<213> *Ovis Aries*

<400> 25

Ile Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Ala Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
20 25 30

Tyr

10
15
<210> 26
<211> 34
<212> PRT
<213> *Ovis Aries*

<400> 26

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20
25
<210> 27
<211> 34
<212> PRT
<213> *Ovis Aries*

<400> 27

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Asp Asp Ala Pro Ala Glu Asp Val Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 28
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> *Raja rhina*

5

<400> 28

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

Leu Ala Lys Tyr Tyr Ala Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10 <210> 29
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> *Rana ridibunda*

15 <400> 29

Ala Lys Pro Glu Asn Pro Gly Asp Asn Ala Pro Ala Glu Gln Met Ala
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Thr Ala Leu Arg Ala Tyr Val Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 30
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 30 <223> Tyr, Ala, Phe, Trp o ausente

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 35 <223> Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxipro o ausente

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)
 40 <223> Ile, Ala, Norval, Val, Leu, Pro, Ser, Thr o ausente

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 45 <223> Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homo-Arg, Glu Asp o ausente

<220>
 <221> MOD_RES

- <222> (6)
<223> Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln
- 5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)
<223> Ala, Asn, His, Ser o Tyr
- 10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)
<223> Gly, Ala, Ser, Sarcosina, Pro o Aib
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (11)
<223> Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (12)
<223> Ala o d-Ala
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)
<223> Ser, Ala, Thr, Pro o homoSer
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)
<223> Pro, Ala, homoPro, hidroxiPro, Aib o Gly
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (15)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (16)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn o Gln
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o Norval
- 55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (18)
<223> Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr
- 60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (19)
<223> Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala
- 65 <220>
<221> MOD_RES
<222> (21)

<223> Tyr, Ala, Met, Phe o Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (22)
 <223> Ala, Ser, Thr o d-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (23)
 <223> Ser, Ala, Asp, Thr o homoSer
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (25)
 <223> Arg, homoArg, Lys, homoLys, Orn o Cit
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (26)
 <223> His, Ala, Arg, homoArg, homoLys, Orn o Cit
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (27)
 <223> Tyr o Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (28)
 <223> Leu, Ile, Val o Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (29)
 <223> Asn o Gln
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (30)
 <223> Leu, Ala, Norval, Val, Ile o Met
 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (31)
 <223> Ala, Val, Ile o Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (36)
 <223> Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe
 <400> 30

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

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Xaa
35

55

ES 2 550 536 T3

5 <210> 31
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> homo-Lys

15 <400> 31

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

20 <210> 32
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 32

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

30 <210> 33
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 33

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Ala Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 34
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 34

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 35
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 35

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Ala Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

25 <210> 36
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 36

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ala Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 37
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 37

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 38
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 38

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 39
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 39

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 5 <210> 40
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 40

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

Ala Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 15 <210> 41
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 41

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 25 <210> 42
- <211> 36
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 42

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

Leu Asn Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

- 5 <210> 43
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 43

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

- 15 <210> 44
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 44

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ala Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

- 25 <210> 45
- <211> 36
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 45

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 46
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 46

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Ala Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 47
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 47

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 48
 <211> 36
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 48

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 49
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 49

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 50
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 50

Ala Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 51
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 51

ES 2 550 536 T3

Phe Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 5 <210> 52
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (2)
- <223> d-Ala

- <400> 52

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 20 <210> 53
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 25 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- <400> 53

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 30 <210> 54
- <211> 37
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 35 <220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 54

Ala Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu
1 5 10 15
Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30
Thr Arg Gln Arg Tyr
35

5

<210> 55

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 55

Tyr Ala Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu
1 5 10 15
Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30
Thr Arg Gln Arg Tyr
35

20

<210> 56

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25

<400> 56

Tyr Pro Ala Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu
1 5 10 15
Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30
Thr Arg Gln Arg Tyr
35

30

<210> 57

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 57

5

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 58

<211> 37

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 58

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

20

<210> 59

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 59

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

30

<210> 60

<211> 37

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 60

5

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 61

<211> 37

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 61

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

20

<210> 62

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 62

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

30

<210> 63

<211> 37

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

ES 2 550 536 T3

<400> 63

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 64
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 64

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 65
<211> 37
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 65

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

30 <210> 66
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 66

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

5
<210> 67
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 67

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

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

15
<210> 68
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 68

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

Ala Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

30
<210> 69
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 69

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

Leu Ala Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

- 5 <210> 70
- <211> 37
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 70

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

Leu Asn Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

- 15 <210> 71
- <211> 37
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 71

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

Leu Asn Arg Ala Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
35

- 25 <210> 72
- <211> 37
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 72

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

Leu Asn Arg Tyr Ala Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 73
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 73

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 74
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 74

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Ala Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

25 <210> 75
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 75

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Ala Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 76
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 76

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala His Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 77
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 77

25 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Ala Tyr Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 78
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 78

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ala Leu Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 79
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 79

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Ala Asn Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 80
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 80

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Ala Leu Val
 20 25 30

Thr Arg Gln Arg Tyr
 35

25 <210> 81
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <400> 81
 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala ser Pro Glu Glu

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Ala Gln Arg Tyr
35

5 <210> 85
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 85

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Ala Arg Tyr
35

15 <210> 86
<211> 37
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 86

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Ala Tyr
35

25 <210> 87
<211> 37
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintéticas
35 <400> 87

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr Ala
 35

- 5 <210> 88
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)
- <223> Tyr, Ala, Phe, Trp o ausente
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (2)
- <223> Pro, Gly, d-Ala, homoPro, hidroxipro o ausente
- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (3)
- <223> Ile, Ala, Norval, Val, Leu, Pro, Ser o Thr
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)
- <223> Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homoLys, homoArg, Glu o Asp
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)
- <223> Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln
- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)
- <223> Ala, Asn, His, Ser o Tyr
- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)
- <223> Gly, Ala, Ser, Sarcosina, Pro o Aib
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 55 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (11)
- <223> Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- <220>

- <221> MOD_RES
- <222> (12)
- <223> Ala o d-Ala

- 5 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13)
- <223> Ser, Ala, Thr o homoser

- 10 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (14)
- <223> Pro, Ala, homoPro, hidroxiPro, Aib o Gly

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (15)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly

- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (16)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn o Gln

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (17)
- <223> Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o Norval

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (18)
- <223> Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (19)
- <223> Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala

- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (21)
- <223> Tyr, Ala, Met, Phe o Leu

- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (22)
- <223> Ala, Ser, Thr o d-Ala

- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (23)
- <223> Ser, Ala, Thr o homoser

- 55 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (26)
- <223> His o Ala

- 60 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (28)
- <223> Leu, Ile, Val o Ala

- 65 <220>
- <221> MOD_RES

<222> (30)
 <223> Leu, Ala, Norval, Val, Ile o Met

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)
 <223> Ala, Val, Ile o Leu

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 <223> Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe

15 <400> 88

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

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Arg Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Xaa
35

20 <210> 89
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 89

Ala Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 90
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 90

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 5 <210> 91
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 91

Ile Gly Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 15 <210> 92
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (2)
- <223> d-Ala
- <400> 92

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 30 <210> 93
- <211> 34
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 40 <400> 93

Ile Lys Ala Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 94
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 94

Ile Lys Pro Ala Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 95
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> d-Ala,

30 <400> 95

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 96
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 96

Ile Lys Pro Glu Ala Ala Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5

<210> 97

<211> 34

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <400> 97

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Ala Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 98

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 98

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Ala Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 99

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

ES 2 550 536 T3

<400> 99

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Ala Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 100
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)
<223> d-Ala

<400> 100

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 101
<211> 34
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <400> 101

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 102
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 102

5

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 103

<211> 34

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 103

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Ala Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 104

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 104

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Gly Ala Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 105

<211> 34

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 105

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Ala Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 106
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 106

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 107
 <211> 34
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 107

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Ala Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 108
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 108

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 109
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> (NMe)Ala

<400> 109

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Ala Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 110
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 110

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Ala Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 111
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 111

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Ala Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5

<210> 112
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)
 <223> d-Ala

20

<400> 112

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25

<210> 113
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 113

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ala Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35

<210> 114
 <211> 34

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 114

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Ala Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 115
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <400> 115

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Ala His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 116
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 116

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 117
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 117

5

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 118
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 118

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Ala Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 119
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25

<400> 119

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ala Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 120
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 120

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Ala Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 121
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 121

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Ala Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 122
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 122

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Ala Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 123
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 123

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Ala Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 124
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 124

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Ala Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 125
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 125

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Lys Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 126
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <400> 126

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Ala
 20 25 30

Arg Tyr

- 5 <210> 127
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 127

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Ala Tyr

- 15 <210> 128
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 128

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Ala

- 25 <210> 129
- <211> 34
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 129

Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

5
 <210> 130
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 130

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15
 <210> 131
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

30
 <400> 131

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35
 <210> 132
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> AC-Pro

10 <400> 132

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 133
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)
<223> (NMe)Tyr

25 <400> 133

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 134
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 134

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg His

5 <210> 135
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 135

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg His

15 <210> 136
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 136

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Trp

25 <210> 137
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 137

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

- 5 <210> 138
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 138

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

- 15 <210> 139
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (34)
- <223> Tyr(CH₂SO₃)
- <400> 139

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 30 <210> 140
- <211> 34
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Pro(OH)

5

<400> 140

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Pro

10

<210> 141
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)
 <223> homo-Arg

<400> 141

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25

<210> 142
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35

<400> 142

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 143
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 143

10

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 144
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20

<400> 144

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 145
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

35

<400> 145

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 146
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Ser(Ac)

<400> 146

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 147
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Ser(Ac)

<400> 147

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 148
 <211> 34

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> homo-Arg

<400> 148

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 149
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> homo-Arg

30 <400> 149

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln

20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 150
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> FmocSO3H-Ile

ES 2 550 536 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Lys(Fmocso3H)

5

<400> 150

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 151
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Ile

<400> 151

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 152
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Fmoc-Ile

40 <400> 152

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 153
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isobutiloxicarbonil-Ile

15 <400> 153

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 154
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isopropiloxicarbonil-Ile

<400> 154

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 155
 <211> 34

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> N-butiloxicarbonil-Ile

<400> 155

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 156
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Etoxicarbonil-Ile

30 <400> 156

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 157
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 157

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 158
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)
 <223> Norval

15 <400> 158

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Xaa
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 159
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

<400> 159

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 160
 <211> 34

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Isocaproil-Ile

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> homo-Lys

<400> 160

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 161
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> homo-Arg

35 <400> 161

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

40 <210> 162
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)
<223> Isocaproil-Ile

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> homo-Arg

10 <400> 162

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 163
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> homo-Lys

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (17)
<223> homo-Arg

<400> 163

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 164
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Isocaproil-Ile

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 167
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> homo-Arg

<400> 167

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 168
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> homo-Ser

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> homo-Arg

<400> 168

Leu Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5

<210> 169
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

20

<400> 169

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25

<210> 170
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 170

Ile Lys Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

35

<210> 171
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <400> 171

Ile Lys Pro Glu Cys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Cys Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 172
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 172

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 173
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 173

30

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 174
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 174

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Ala Val Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

5

<210> 175

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <400> 175

Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr
1 5 10 15

Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25 30

20 <210> 176

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 176

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

30

<210> 177

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 177

40

Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu
1 5 10 15

Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20

5 <210> 178
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 178

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg
1 5 10 15

Tyr

15 <210> 179
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 179

Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

25 <210> 180
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> Aca

40 <400> 180

Tyr Pro Ile Lys Xaa Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu
1 5 10 15

Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

45 <210> 181
 <211> 27

ES 2 550 536 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)
<223> Aca

<400> 181

Tyr Pro Ile Lys Xaa Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

15 **His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr**
20 25

20 <210> 182
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)
<223> Aca

<400> 182

35 **Tyr Pro Ile Lys Xaa Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His**
1 5 10 15

Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

40 <210> 183
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)
<223> Aca

<400> 183

Tyr Pro Ile Lys Xaa Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
1 5 10 15

Arg Gln Arg Tyr
20

5 <210> 184
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)
 <223> Aca

<400> 184

Tyr Pro Ile Lys Xaa Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg
1 5 10 15

Tyr

20 <210> 185
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 185

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Ala Asn Arg Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25 30

30 <210> 186
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Ado

45 <400> 186

ES 2 550 536 T3

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Xaa Asn Arg Tyr Tyr Ala
1 5 10 15

Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25 30

- 5 <210> 187
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)
- <223> Fmoc-Ile

- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (2)
- <223> Lys(PEG5000)

- <400> 187

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

- 25 <210> 188
- <211> 33
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 30 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)
- <223> Fmoc-Lys(PEG5000)

- <400> 188

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

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg
20 25 30

40 **Tyr**

5 <210> 189
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Fmoc-Ile

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Lys(PEG5000)

20 <400> 189

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 190
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> PEG5000-Ile

<400> 190

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

40 <210> 191
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> ser(OAC)

5

<400> 191

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 192
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Ser(OAC)

<400> 192

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 193
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Fmoc-Ile

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Lys(Oct)

45 <400> 193

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 194
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Lys(Oct)

<400> 194

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 195
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Ácido octanoico-Ile

<400> 195

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 196

<211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Fmoc-Ile

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Lys(estearilo)

<400> 196

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 197
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Lys(estearilo)

35 <400> 197

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

40 <210> 198
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 550 536 T3

<222> (1)
<223> Ac-Glu

<400> 198

5

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

<210> 199
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Estearil-Glu

20

<400> 199

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

<210> 200
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Octil-Glu

35

<400> 200

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

40

<210> 201
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Succinil-Glu

<400> 201

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Estearil-Ala

<400> 202

Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Octil-Ala

<400> 203

Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 204

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)
 <223> Lys(PEG)

<400> 204

5

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Lys Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 205
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Lys(Oct)

20

<400> 205

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Lys Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 206
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Fmoc-Ile

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Lys(Oct)

40

<400> 206

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Lys Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 207
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Tyr(8-Am-3,6-dioxaoct)
 <400> 207

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 208
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Tyr(11-Am-undecanoílo)
 <400> 208

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 209

<211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Tyr(12 Ado)

<400> 209

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

15 Arg Tyr

20 <210> 210
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Tyr(8-Oct)

30 <400> 210

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 211
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 352

45 <400> 211

Ile Lys Pro Glu Ala
1 5

5
<210> 212
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 353

15
<400> 212

Ile Lys Pro Glu Ala Pro
1 5

20
<210> 213
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 354

30
<400> 213

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly
1 5

35
<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 355

45
<400> 214

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu
1 5

50
<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 356

5 <400> 215

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp
1 5

10 <210> 216
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 357

20 <400> 216

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala
1 5 10

25 <210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético A C-terminal para la SEC ID N°: 358

35 <400> 217

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser
1 5 10

40 <210> 218
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)
 <223> Aib

50 <400> 218

Ile Lys Pro Glu Ala Ala Xaa Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 219
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Aib

15 <400> 219

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Ala Xaa Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 220
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Aib

<400> 220

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Ala Xaa Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 221
 <211> 34
 <212> PRT

ES 2 550 536 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)

<223> Aib

10

<400> 221

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Ala Xaa Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15

<210> 222

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (11)

<223> Aib

<400> 222

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Xaa Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 223

<211> 34

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)

<223> Aib

45

<400> 223

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ala Xaa Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 224
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Aib

<400> 224

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Xaa Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 225
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <400> 225

Ile Lys Pro Glu Ala Ala Pro Gly Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 226
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5

<400> 226

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Ala Pro Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 227

10

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 227

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Ala Pro Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 228

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 228

30

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Ala Pro Ser Pro Glu Glu Leu Asn
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 229

35

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 229

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Pro Glu Glu Leu Asn
1 **5** **10** **15**
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 **25** **30**

Arg Tyr

5

<210> 230

<211> 34

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <400> 230

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Pro Glu Leu Asn
1 **5** **10** **15**
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 **25** **30**

Arg Tyr

20

<210> 231

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 359

30 <400> 231

Ile Lys Pro Glu Ala
1 **5**

35

<210> 232

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 360

45 <400> 232

Ile Lys Pro Glu Ala Pro
1 5

5 <210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 361

15 <400> 233

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly
1 5

20 <210> 234
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 362

30 <400> 234

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu
1 5

35 <210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 363

45 <400> 235

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp
1 5

50 <210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 364

5

<400> 236

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala
1 5 10

10

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B C-terminal para la SEC ID N°: 365

20

<400> 237

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser
1 5 10

25

<210> 238

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 238

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ala Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35

<210> 239

<211> 36

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

45

<400> 239

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 240
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 240

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 241
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 241

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 242
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)

<223> Isocaproil-Ile

<400> 242

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

5 Arg Tyr

<210> 243

<211> 33

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <400> 243

Ile Pro Glu Ala pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala Arg
 1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 244

<211> 35

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 244

Tyr Pro Ile Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 245

<211> 36

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 245

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 246
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 246

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 247
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 247

25 **Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu**
1 5 10 15

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

30 <210> 248
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 248

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 249
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> homo-Lys

<400> 249

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

20 <210> 250
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys

<400> 250

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

35 Arg Tyr

<210> 251
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> homo-Lys
 10
 <400> 251
 15
 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30
 Arg Gln Arg Tyr
 35
 <210> 252
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys
 30
 <400> 252
 Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr
 35
 <210> 253
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> homo-Lys
 45

ES 2 550 536 T3

<400> 253

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 254
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 254

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 255
<211> 34
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> isocaproil-Pro

30 <400> 255

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 256
<211> 34
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5

<400> 256

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

10

<210> 257

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 257

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 258

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> homo-Lys

35

<400> 258

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 259
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> homo-Lys

15 <400> 259

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 260
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> homo-Lys

<400> 260

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

40 <210> 261
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 550 536 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> homo-Lys

10 <400> 261

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 262
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> homo-Lys

25 <400> 262

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 263
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 263

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 264
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 264

Pro Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 265
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro
 <400> 265

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 266
 <211> 34
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 266

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5

<210> 267

<211> 36

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <400> 267

Tyr Pro Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

20

<210> 268

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 268

Tyr Pro Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30

<210> 269

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 269

Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 270
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 270

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 271
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 8-amino-octanoil-Ile

30 <400> 271

Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 272
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 272

Tyr Pro Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5

<210> 273

<211> 36

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 273

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

20

<210> 274

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 274

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 275

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 275

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

5

<210> 276
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> 8-amino-octanoil-Lys

20

<400> 276

Lys Pro Glu Ala pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala Arg
 1 5 10 15
 Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 20 25 30
 Tyr

25

<210> 277
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 277

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

35

<210> 278
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <400> 278

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

10 <210> 279
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

20 <400> 279

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 280
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Tyr

40 <400> 280

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 281
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Ile

15 <400> 281

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 282
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Gly(oct)

30 <400> 282

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

35 <210> 283
 <211> 35

ES 2 550 536 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Fmoc-Gly(Oct)

<400> 283

Gly Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
1 5 10 15

Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg
20 25 30

Gln Arg Tyr
35

15 <210> 284
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Gly(oct)

30 <400> 284

Gly Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln

20

25

30

Arg Tyr

35 <210> 285
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 285

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 286
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 286

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 287
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 287

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
20 25 30

25 **Arg Tyr**

30 <210> 288
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 288

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 289
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 289

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Ala Pro
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 290
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)
 <223> Aib
 <400> 290

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Ala Xaa
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 291
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>

ES 2 550 536 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (32)

<223> Sar

<400> 291

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Ala Xaa
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 292

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 292

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 293

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 293

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 294

ES 2 550 536 T3

<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 294

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10
15 <210> 295
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <400> 295

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 296
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 296

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35 <210> 297
<211> 36

ES 2 550 536 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 297

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10 <210> 298
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <400> 298

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 299
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 299

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35 <210> 300
<211> 36
<212> PRT

ES 2 550 536 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5

<400> 300

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10

<210> 301

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 301

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

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

20

<210> 302

<211> 36

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<400> 302

Ala Pro Leu Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35

<210> 303

<211> 36

<212> PRT

ES 2 550 536 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> isocaproil-Ala

10

<400> 303

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15

<210> 304

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (19)

<223> homo-Arg

<400> 304

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

30

<210> 305

<211> 36

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Isocaproil-Ala

45

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)
<223> homo-Arg

<400> 305

5

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 306
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)
<223> homo-Lys

20

<400> 306

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
1 5 10 15

Met Asn Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25

<210> 307
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 307

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

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35

<210> 308

<211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 308

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

10
 15 <210> 309
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 20 <400> 309

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Pro Arg Tyr
 35

25 <210> 310
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 310

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 311
 <211> 36

ES 2 550 536 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 311

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

10 <210> 312
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <400> 312

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 313
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 313

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35 <210> 314
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <400> 314

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

<210> 315

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<400> 315

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

<210> 316

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25

<400> 316

30

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

<210> 317

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

ES 2 550 536 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 317

5

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

Leu Asn Gln Tyr Ala Ala Ser Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 318

<211> 36

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> d-Ala

20

<400> 318

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25

<210> 319

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 319

Ala Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35

<210> 320
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Tyr
 10
 <400> 320
 15
 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Gln Arg Tyr
 35
 <210> 321
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> homo-Lys
 30
 <400> 321
 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Lys Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30
 Arg Gln Arg Tyr
 35
 <210> 322
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> homo-Arg
 45

<400> 322

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

5 <210> 323
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (25)
 <223> orn

<400> 323

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

20 <210> 324
 <211> 36
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> Cit

35 <400> 324

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

ES 2 550 536 T3

<210> 325
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> homo-Lys

15

<400> 325

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Lys Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 326
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> homo-Arg

30

<400> 326

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

<210> 327
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> Orn

45

ES 2 550 536 T3

<400> 327

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Xaa Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 328
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (26)
<223> Cit

<400> 328

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Xaa Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

20 <210> 329
<211> 36
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(26)
<223> homo-Arg

35 <400> 329

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

- 5 <210> 330
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)
- <223> homo-Lys
- <400> 330

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

- 20 <210> 331
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 25 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)
- <223> isocaproil-Tyr
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)
- <223> homo-Lys
- <400> 331

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 332
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> homo-Arg

<400> 332

Tyr Pro Ile Arg Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

20 <210> 333
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> homo-Pro

<400> 333

35 Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

<210> 334
 <211> 36
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Aib

<400> 334
 15

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

<210> 335
 <211> 36
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 335

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

<210> 336
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (14)
 <223> homo-Pro

<400> 336

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 337
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Aib

15 <400> 337

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Xaa Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

20 <210> 338
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Sar

<400> 338

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Xaa Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

35

5 <210> 339
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> homo-ser

15 <400> 339

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

20 <210> 340
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Dap

30 <400> 340

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Xaa Pro Glu Glu
1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

35 <210> 341
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 341

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Gln Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 342
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 342

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 343
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 343

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

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

25 <210> 344
 <211> 36
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)
<223> homo-Lys

<400> 344

5

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

<210> 345
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> homo-Lys

20

<400> 345

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

25

<210> 346
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> homo-Lys

<400> 346

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Gln Glu
1 5 10 15

Met Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 347
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 347

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

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Glu Leu Arg Arg Tyr Ile Gln Met Leu Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 348
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Tyr, Phe, Trp o ausente

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Pro, Gly, d-Ala, homo-Pro, hidroxí-Pro o ausente

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)
 <223> Ile, Ala, Norval, val, Leu, Pro, Ser o Thr

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homo-Lys, homo-Arg, Glu o Asp

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)
 <223> Glu, Ala, val, Asp, Asn o Gin

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)
 <223> Ala, Asn, His, Ser o Tyr
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Gly, Ala, Ser, sarcosina, Pro o Aib
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)
 <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)
 <223> Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)
 <223> Ala o d-Ala
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Ser, Ala, Thr, Pro o homo-Ser
 30

<220>
 <227> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Pro, Ala, homo-Pro, hidrox-Pro, Aib o Gly
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)
 <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)
 <223> Glu, Ala, Asp, Asn o Gln
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Leu, Ala, Met, Trp, Ile, Val o Norval
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)
 <223> Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala
 60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Tyr, Ala, Met, Phe o Leu
 65

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (22)
 <223> Ala, Ser, Thr o d-Ala

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Ser, Ala, Thr o homo-Ser

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> His o Ala

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> Leu, Ile, Val o Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)
 <223> Leu, Ala, Norval, val, Ile o Met

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)
 <223> Ala, Val, Ile o Leu

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 <223> Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe

35 <400> 348

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

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Arg Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Xaa
35

40 <210> 349
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 50 <223> Tyr, Phe, Trp o ausente

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 55 <223> Pro, Gly, d-Ala, homo-Pro, hidroxí-Pro o ausente

<220>

- <221> MOD_RES
- <222> (3)
- <223> Ile, Ala, Norval, val, Leu, Pro, Ser o Thr

- 5 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (4)
- <223> Lys, Ala, Gly, Arg, d-Ala, homo-Lys, homo-Arg, Glu o Asp

- 10 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)
- <223> Glu, Ala, val, Asp, Asn o Gin

- 15 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (7)
- <223> Ala, Asn, His, Ser o Tyr

- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (9)
- <223> Gly, Ala, Ser, Sarcosina, Pro o Aib

- 25 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (10)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly

- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (11)
- <223> Asp Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly

- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (12)
- <223> Ala o d-Ala

- 40 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (13)
- <223> ser, Ala, Thr o homo-Ser

- 45 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (14)
- <223> Pro, Ala, homo-Pro, hidroxi-Pro, Aib o Gly

- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (15)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly

- 55 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (16)
- <223> Glu, Ala, Asp, Asn o Gln

- 60 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (17)
- <223> Leu, Ala, Met, Trp, Ile, val o Norval

- 65 <220>
- <221> MOD_RES

ES 2 550 536 T3

<222> (18)
 <223> Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Tyr, Ala, Met, Phe o Leu

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)
 <223> Ala, ser, Thr o d-Ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Ser, Ala, Thr o homo-Ser

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> His o Ala

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> Leu, Ile, val o Ala

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)
 <223> Leu, Ala, Norval, Val, Ile o Met

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)
 <223> Ala, Val, Ile o Leu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 <223> Tyr, N(Me)Tyr, His, Trp o Phe

50 <400> 349

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

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Arg Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Xaa

35

<210> 350
 <211> 34

- <212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)
<223> Ile, Ala, Pro, Ser, Thr o Norval
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> Lys, Ala, Gly, Glu, Asp, d-Ala, homo-Lys o homo-Arg
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Glu, Ala, Val, Asp, Asn o Gln
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (5)
<223> Ala, Asn, His, Ser o Tyr
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)
<223> Gly, Ala, Ser, Sarcosina, Pro o Alb
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (9)
<223> Asp, Ala, Glu, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)
<223> Ala o d-Ala
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (11)
<223> Ser, Ala, Thr o homo-Ser
- 55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (12)
<223> Pro, Ala, homo-Pro, hidroxipro, Aib o Gly
- 60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Pro, Aib o Gly
- 65 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)
<223> Glu, Ala, Asp, Asn o Gln

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)
 <223> Leu, Ala, Met, Trp, Ile, val o Norval
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)
 <223> Asn, Asp, Ala, Glu, Gln, Ser o Thr
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Arg, Tyr, Lys, Ala, Gln o N(Me)Ala
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Tyr, Ala, Met, Phe o Leu
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)
 <223> Ala, Ser, Thr o d-Ala
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Ser, Ala, Thr o homo-Ser
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)
 <223> His o Ala
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> Leu o Ala
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> Leu, Ala, Norval o Ile
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)
 <223> Ala o val
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)
 <223> Tyr, N(Me)Tyr, His o Trp
 55

<400> 350

ES 2 550 536 T3

Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Pro Xaa
 1 5 10 15

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Arg Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Xaa

5 <210> 351
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 351

Thr Arg Gln Arg
 1

10 <210> 352
 <211> 27
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 20 <220>
 <223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 211
 <400> 352

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
 1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20 25

25 <210> 353
 <211> 26
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <220>
 <223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 212
 <400> 353

Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His
 1 5 10 15

Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20 25

40 <210> 354
 <211> 25

ES 2 550 536 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 213

10 <400> 354

Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr
1 5 10 15

Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

15 <210> 355
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 214

25 <400> 355

Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu
1 5 10 15

Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20

30 <210> 356
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
<223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 215

40 <400> 356

Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn
1 5 10 15

Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20

45 <210> 357
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 216

5

<400> 357

Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu
1 5 10 15

Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20

10

<210> 358

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético A N-terminal para la SEC ID N°: 217

20

<400> 358

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
1 5 10 15

Thr Arg Gln Arg Tyr
20

25

<210> 359

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 231

35

<400> 359

Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg
1 5 10 15

His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
20 25

40

<210> 360

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 232

<400> 360

Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His
 1 5 10 15

Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20 25

5

<210> 361
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>
 <223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 233

<400> 361

Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr
 1 5 10 15

Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20 25

20

<210> 362
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30

<220>
 <223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 234

<400> 362

Ser Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu
 1 5 10 15

Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20

35

<210> 363
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

45

<220>
 <223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 235

<400> 363

Pro Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn
 1 5 10 15

Leu Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20

5
 <210> 364
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 236

15
 <400> 364

Glu Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu
 1 5 10 15

Val Thr Arg Gln Arg Tyr
 20

20
 <210> 365
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Enlazador mimético B N-terminal para la SEC ID N°: 237

30
 <400> 365

Glu Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val
 1 5 10 15

Thr Arg Gln Arg Tyr
 20

35
 <210> 366
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 366

Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met
 1 5 10 15

Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 367
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 367

Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Met Ala Arg
 1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

15 <210> 368
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 368

Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15

Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg
 20 25 30

Gln Arg Tyr
 35

25 <210> 369
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 369

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

Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln Arg
 20 25 30

Tyr

5 <210> 370
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 370

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

Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg
 20 25 30

Pro Arg Tyr
 35

15 <210> 371
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 371

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

Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Pro Arg
 20 25 30

Tyr

25 <210> 372
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 372

Ala Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 5 <210> 373
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- <400> 373

Tyr Pro Ala Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 15 <210> 374
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

- <400> 374

Tyr Pro Ser Ala Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr

- 25 35

- 30 <210> 375
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

ES 2 550 536 T3

<400> 375

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 376
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 376

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 377
<211> 36
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 377

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

Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

30 <210> 378
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

ES 2 550 536 T3

<400> 378

Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Ala Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp
1 5 10 15
Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30
Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 379
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 379

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

15 <210> 380
<211> 36
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 380

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

30 <210> 381
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 381

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 382
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 382

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 383
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 383

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 384
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 384

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 385
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 385

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

Ala Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

15 <210> 386
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 386

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

Met Ala Ala Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 387
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 387

ES 2 550 536 T3

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

Met Ala Lys Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 388
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 388

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

Met Ala Arg Tyr Ala Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 389
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 389

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ala Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

30 <210> 390
<211> 36
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
<400> 390

ES 2 550 536 T3

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Lys His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 5 <210> 391
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 391

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 15 <210> 392
- <211> 36
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 392

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Phe Ile Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

- 25 <210> 393
- <211> 36
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 393

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ala Asn Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

5 <210> 394
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 394

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Gln Leu Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

15 <210> 395
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 395

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Ala Ile Thr
20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
35

25 <210> 396
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 396

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ala Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 397
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 10 <400> 397

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Phe
 35

15 <210> 398
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 398

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

Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg His
 35

25 <210> 399
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 399

Leu Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 400
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 400

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 401
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 401

Tyr Pro Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

30 <210> 402
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 402

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

Glu Asp Ala Pro Ala Glu Asp Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg
 20 25 30

His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
 35 40

5 <210> 403
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 403

Ala Pro Leu Glu Pro Val Tyr Pro Gly Asp Asn Ala Thr Pro Glu Gln
 1 5 10 15

Met Tyr Pro Ser Lys Pro Lys Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu
 20 25 30

Asp Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Ile
 35 40 45

Thr Arg Gln Arg Tyr
 50

15 <210> 404
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 404

Gln Tyr Ala Ala Asp Tyr Pro Ser Lys Pro Lys Asn Pro Gly Glu Asp
 1 5 10 15

Ala Pro Ala Glu Asp Leu Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr
 20 25 30

Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
 35 40

25 <210> 405
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 405

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5

<210> 406

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 406

15

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20

<210> 407

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25

<400> 407

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Val Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30

<210> 408

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 408

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Gln Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 409
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 409

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Val Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 410
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 410

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 411
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 411

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 412
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 412

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

15 <210> 413
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 413

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Phe Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 414
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <400> 414

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 415
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 415

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Val Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 416
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 416

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Gln Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 417
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 417

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Val Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 5 <210> 418
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 418

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 15 <210> 419
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- <400> 419

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

- 25 <210> 420
- <211> 34
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
- 35 <400> 420

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Lys His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

5 <210> 421
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 421

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 422
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 422

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Val Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 423
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <400> 423

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Gln Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 424
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 424

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Val Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 425
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 425

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 426
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <400> 426

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 427
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 427

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Phe Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

15 <210> 428
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 428

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Gln Val Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 429
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 429

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Gln Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 430
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 430

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Gln Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 431
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 431

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Gln Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

25 <210> 432
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 432

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Val Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 433
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 433

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Val Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 434
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 434

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Val Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

25 <210> 435
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 35 <400> 435

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Phe

5 <210> 436
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 436

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 437
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

<400> 437

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 438
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40 <400> 438

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 439
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 439

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

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 440
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 440

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

25 <210> 441
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

40 <400> 441

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 442
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 442

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15 <210> 443
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 443

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Lys Tyr

25 <210> 444
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isobutiloxicarbonil-Pro

40 <400> 444

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

5 <210> 445
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro
 <400> 445

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn

1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 446
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro
 <400> 446

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Ile Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Phe Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 447
 <211> 34
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> isocaproil-Pro
 <400> 447

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Tyr Lys Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

10 <210> 448
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 448

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

25 <210> 449
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 449

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15
 Arg Tyr Lys Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

35 <210> 450
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética
 <400> 450

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Trp

5 <210> 451
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> (NMe)Ala

<400> 451

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Ala Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

20 <210> 452
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Dansil-Ile

35 <400> 452

Ile Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

40 <210> 453
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 453

Ile Lys Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu
 1 5 10 15
 Asn Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg His Tyr Leu Asn Leu Val Thr Arg
 20 25 30
 Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 454
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)
 <223> isocaproil-Pro

<400> 454

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Asp Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Lys Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

20 <210> 455
 <211> 34
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> octanoil-Pro

35 <400> 455

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

40 <210> 456
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Phe

5 <210> 459
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

<400> 459

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Trp

20 <210> 460
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 460

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 461
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

<400> 461

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

5 <210> 462
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

<400> 462

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

20 <210> 463
 <211> 34
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> isocaproil-Pro

35 <400> 463

Pro Ser Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

40 <210> 464
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Isocaproil-Pro

<400> 464

Pro Lys Pro Glu Gly Pro Ala Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 465

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<400> 465

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Pro Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 466

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Isocaproil-Pro

<400> 466

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Pro Ser Pro Glu Glu Leu Ala
1 5 10 15

Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
20 25 30

Arg Tyr

<210> 467

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5 <400> 467

Val Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

<210> 468

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Isocaproil-val

20

<400> 468

Val Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

25

<210> 469

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> isocaproil-Pro

35

<400> 469

40

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

<210> 470

<211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Pro

<400> 470

Pro Lys Pro Glu His Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

15
 <210> 471
 <211> 34
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

25 <400> 471

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

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

30 <210> 472
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 40 <223> Isocaproil-Pro

<400> 472

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

Lys Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

5 <210> 476
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Modificado con BH en el extremo N

15 <400> 476

Tyr Pro Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Leu Ala Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr
 20 25 30

Arg Gln Arg Tyr
 35

20 <210> 477
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <223> Modificado con BH en el extremo N

30 <400> 477

Ile Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15

Gln Tyr Ala Ala Asp Leu Arg Arg Tyr Ile Asn Met Leu Thr Arg Gln
 20 25 30

Arg Tyr

35 <210> 478
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Isocaproil-Ile

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Lys modificada con BH

5

<400> 478

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

10 <210> 479
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

20 <220>
 <223> Modificado con BH en el extremo N

<400> 479

Pro Lys Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

25 <210> 480
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

35 <220>
 <223> Modificado con BH en el extremo N

<400> 480

Pro Ala Pro Glu Ala Pro Gly Glu Asp Ala Ser Pro Glu Glu Leu Ala
 1 5 10 15
 Arg Tyr Tyr Ala Ser Leu Arg Ala Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln
 20 25 30
 Arg Tyr

40 <210> 481
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Tyr o ausente

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Ile, Pro o ausente

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)
 <223> Ile, Lys, Val o Pro

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Lys, Ala, Ser o Arg

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)
 <223> Ala, Gly o His

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)
 <223> Gly o Ala

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)
 <223> Ala o Pro

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)
 <223> Ser o Pro

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)
 <223> Pro, Ala o Ser

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)
 <223> Glu o Asp

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Leu o Ile

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)
 <223> Asn o Ala

65
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Arg, Lys, Gln o N(Me)Ala

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Tyr, Ala, Phe o Lys

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)
 <223> Ala o ser

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Ser, Ala o Asp

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> Arg o Lys

25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> His, Ala o Arg

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> Leu o Ile

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)
 <223> Leu o Met

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)
 <223> Val, Ile o Leu

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)
 <223> Lys o Arg

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)
 <223> Tyr, Trp o Phe

<400> 481

Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Glu Xaa Pro Xaa Glu Asp Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Tyr Xaa Asn Xaa Xaa Thr
 20 25 30

Arg Gln Xaa Xaa

55
 <210> 482
 <211> 36
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: construcción peptídica sintética

<220>

<221> MOD-REVS

<222> (1)

10 <223> Tyr o ausente

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

15 <223> Ile, Pro o ausente

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

20 <223> Lys, Ala, Ser o Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

25 <223> Glu, Gln, Ala, Asn, Asp o val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)

30 <223> Gly o Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)

35 <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)

40 <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)

45 <223> Ala o Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)

50 <223> Ser o Pro

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

55 <223> Pro, Ala o Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)

60 <223> Glu, Ala, Asp, Asn, Gln, Gly, Pro o Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)

65 <223> Glu o Asp

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)
 <223> Leu o Ile

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)
 <223> Arg, Lys, Gln o N(Me)Ala

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)
 <223> Tyr, Ala, Phe o Lys

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)
 <223> Ala o Ser

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)
 <223> Ser, Ala o Asp

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)
 <223> Arg o Lys

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)
 <223> His, Ala o Arg

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)
 <223> Tyr o Phe

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)
 <223> Leu o Ile

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)
 <223> Asn o Gln

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)
 <223> Leu o Met

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)
 <223> Val, Ile o Leu

60

<400> 482

ES 2 550 536 T3

Xaa Xaa Pro Xaa Pro Xaa His Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
20 25 30

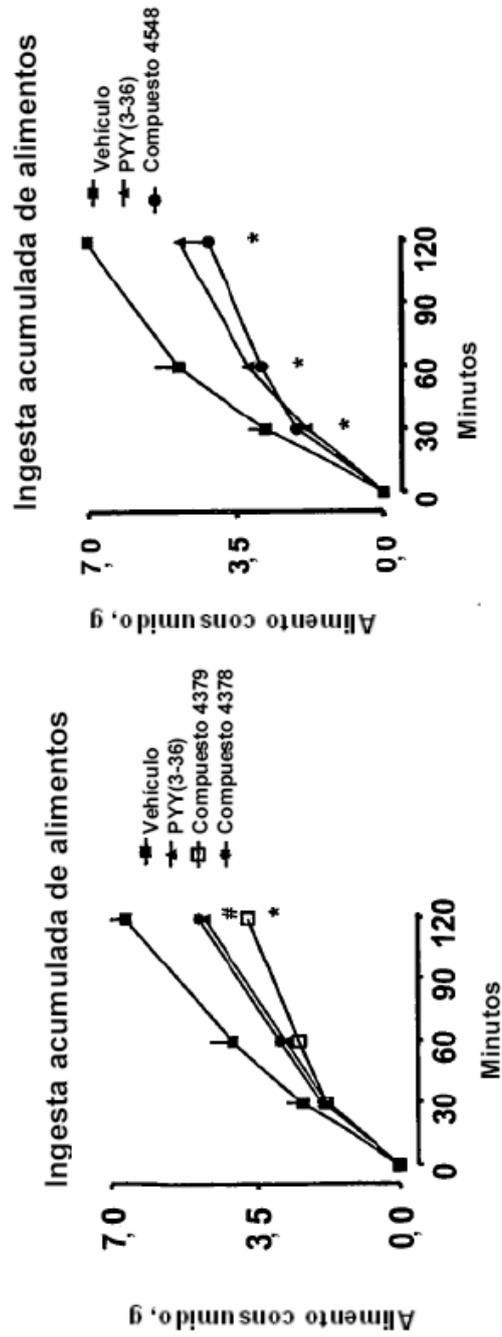
Arg Gln Arg Tyr

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido PPF, en el que dicho polipéptido comprende: la secuencia de aminoácidos de SEC ID N° 438.
- 5 2. Un polipéptido PPF de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido PPF comprende además una protección N-terminal.
3. Un polipéptido PPF de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho polipéptido está ligado a uno o más polímeros hidrosolubles.
- 10 4. El polipéptido PPF de la reivindicación 3, en el que dicho polímero se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol y una molécula de ácido graso, en el que dicho polímero está ligado al extremo N o C del polipéptido, o a la cadena lateral de un resto de aminoácido de lisina o serina de la secuencia del polipéptido.
- 15 5. Un polipéptido PPF de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en la modificación de la composición corporal de un sujeto, en el que el polipéptido PPF modifica la proporción de la grasa con respecto a la masa magra, mediante lo que se modifica la composición corporal.
- 20 6. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la grasa corporal se reduce y la masa corporal magra se mantiene o se aumenta.
7. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la grasa corporal y la masa corporal magra se miden como el porcentaje de grasa corporal y el porcentaje de masa corporal magra, respectivamente.
- 25 8. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en el que la composición corporal se mide mediante un método seleccionado del grupo que consiste en peso bajo el agua, pletismografía por desplazamiento de aire, radiografía, MRI, exploración DEXA, exploraciones por TC y calorimétrica de bomba adiabática.
- 30 9. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que el peso corporal se reduce.
10. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en el que el polipéptido PPF se administra a nivel periférico.
- 35 11. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-10, que comprende además la administración al sujeto de al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en una amilina, un agonista de la amilina o un análogo agonista de la amilina, calcitonina de salmón, una colecistocinina (CCK) o agonista de CCK, una leptina (proteína OB) o agonista de leptina, una exendina o análogo agonista de la exendina, un GLP-1, agonista de GLP-1 o análogo agonista de GLP-1, una CCK o agonista de CCK, calcitonina, un agonista de la calcitonina, un antagonista del receptor CB1 de cannabinoides de molécula pequeña, rimonabant, un inhibidor de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, sibutramina y fentermina.
- 40 12. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-11, en el que el sujeto tiene sobrepeso o es obeso.
13. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-12, que comprende además hacer dieta.
- 50 14. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13, en el que el sujeto es un mamífero.
15. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el mamífero es un ser humano.
- 55 16. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 en el que el mamífero se selecciona del grupo que consiste en un primate, una rata, un ratón, un gato, un perro, un cerdo, una vaca, un buey, un caballo, una oveja y una cabra.
- 60 17. Un polipéptido PPF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso preferentemente en la reducción de los niveles de triglicéridos en plasma en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad del polipéptido PPF eficaz para reducir los niveles de triglicéridos en plasma, en el que los niveles de colesterol se reducen en menor grado.
- 65 18. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que los niveles de triglicéridos se reducen y los niveles de colesterol no se reducen.

19. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que los niveles de triglicéridos se reducen y los niveles de colesterol LDL no se reducen.
- 5 20. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que los niveles de triglicéridos se reducen y los niveles de colesterol LDL se reducen en menor grado.
21. El polipéptido PPF para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que también se reducen los niveles de amilasa.
- 10 22. Un polipéptido PPF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en la reducción de la grasa corporal o del aumento de la grasa corporal en un sujeto a la vez que se mantiene o se aumenta la masa corporal magra, que comprende administrar al sujeto una cantidad de un polipéptido PPF eficaz para reducir la grasa corporal o el aumento de grasa corporal a la vez que se mantiene o se aumenta la masa corporal magra.
- 15 23. Un polipéptido PPF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en la reducción de la grasa corporal central en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad del polipéptido PPF eficaz para readucir la grasa corporal central y preservar o aumentar la masa corporal magra.
- 20 24. Un polipéptido PPF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el aumento de la β -oxidación de ácidos grasos a la vez que se preserva o se aumenta la masa corporal magra en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad del polipéptido PPF eficaz para aumentar la β -oxidación de ácidos grasos a la vez que se preserva o se aumenta la masa corporal magra.
- 25 25. Un polipéptido PPF de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica o la lipodistrofia en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad del polipéptido PPF eficaz para tratar la esteatohepatitis no alcohólica o la lipodistrofia.

Los péptidos con combinación de sustituciones son activos en la supresión del apetito



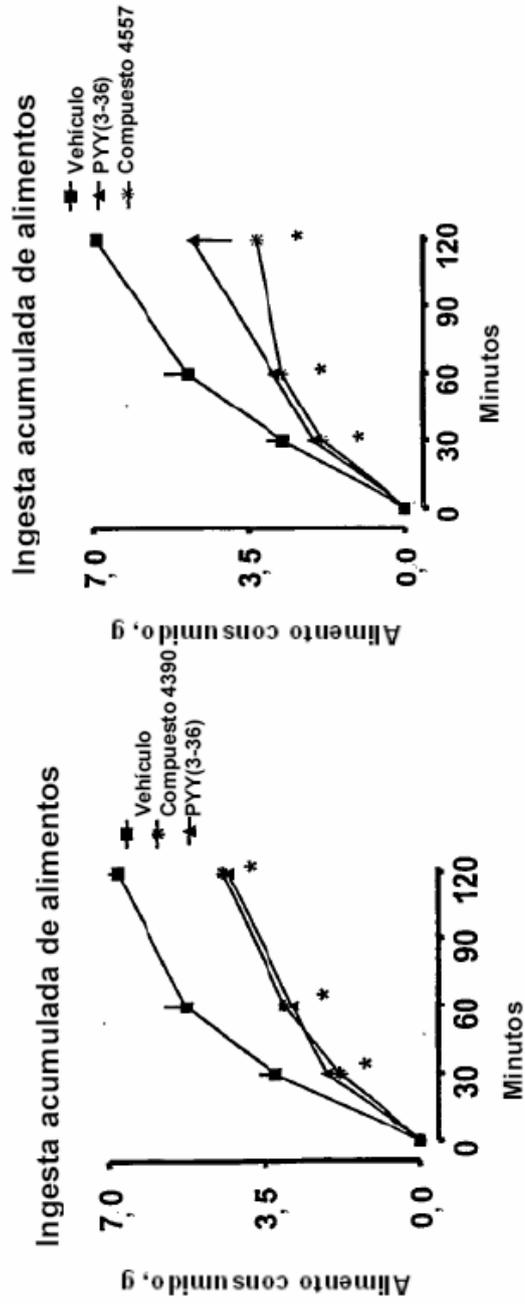
* P < 0,01; ANOVA frente a vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

* P < 0,01; # P < 0,05; ANOVA frente a
vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

Ensayo de ingesta de alimentos, Ratón, Dosis: 10 nmol/kg i.p.

FIG. 1

Los polipéptidos PPF con sustitución AA artificial o modificación del extremo N conservan el efecto anoréxico



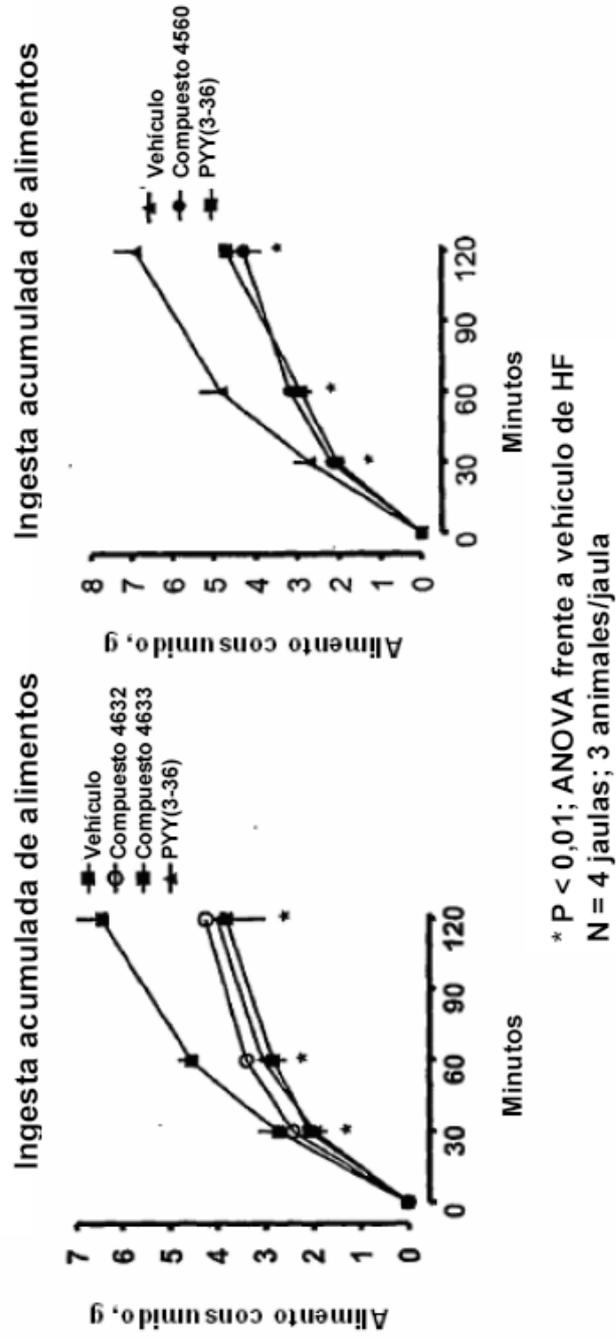
* P < 0,01; ANOVA frente a vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

* P < 0,01; ANOVA frente a vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

Ensayo de ingesta de alimentos, Ratón, Dosis: 10 nmol/kg i.p.

FIG. 2

Los polipéptidos quiméricos PPF son activos en la supresión del apetito

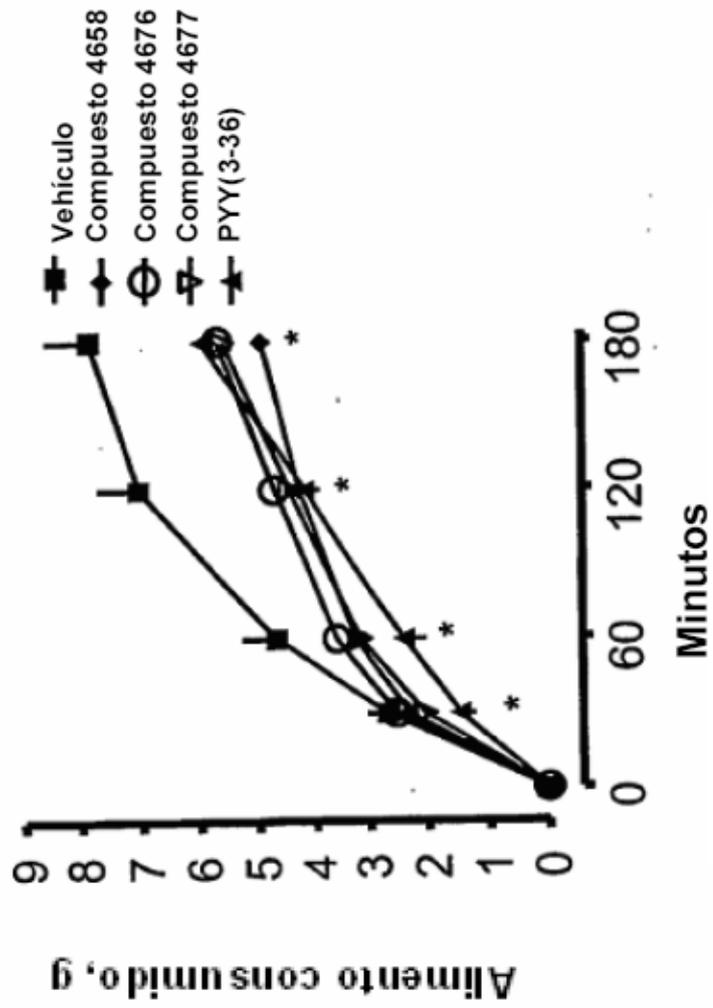


Ensayo de ingesta de alimentos, Ratón, Dosis: 10 nmol/kg i.p.

FIG. 3

Los polipéptidos quiméricos PPF son activos en la supresión del apetito

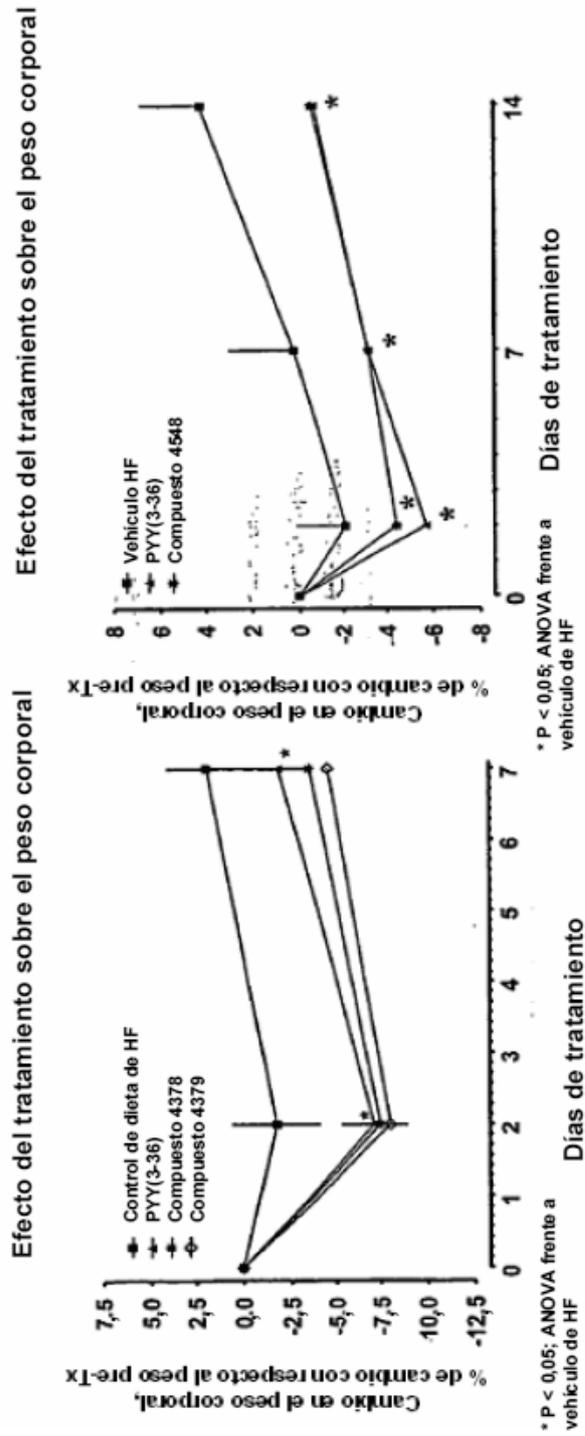
Ingesta acumulada de alimentos



* P < 0,01; ANOVA frente a vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

FIG. 4

Los péptidos con combinación de sustituciones son activos en el modelo de ratón OID

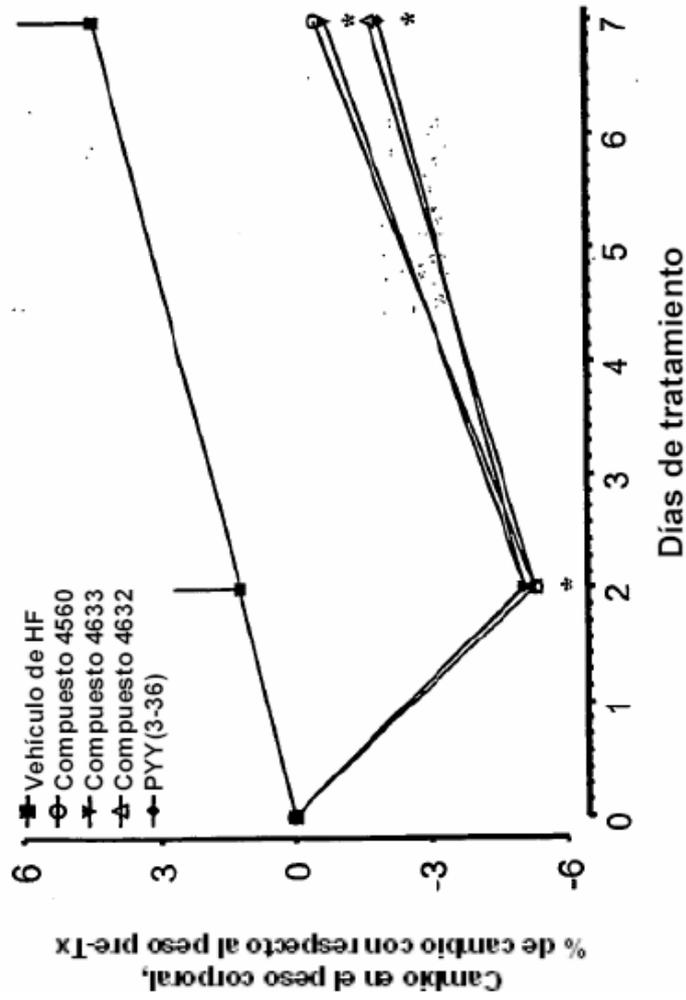


Ensayo OID, Ratón C57BL/6 cebado, Dosis: 75 mmol/kg, s.c.
 Infusión por bomba

FIG. 5

Los polipéptidos quiméricos PPF son activos en el ensayo OID

Efecto del tratamiento sobre el peso corporal



* P < 0,05; ANOVA frente a vehículo de HF; N = 14

Ensayo OID, Ratón C57BL/6 cebado, Dosis: 75 mmol/kg, s.c.
Infusión por bomba

FIG. 6

Ganancia de peso tras inyección i.p. una vez al día en ratas:
Comparación entre PYY[3-36] y polipéptidos PPF

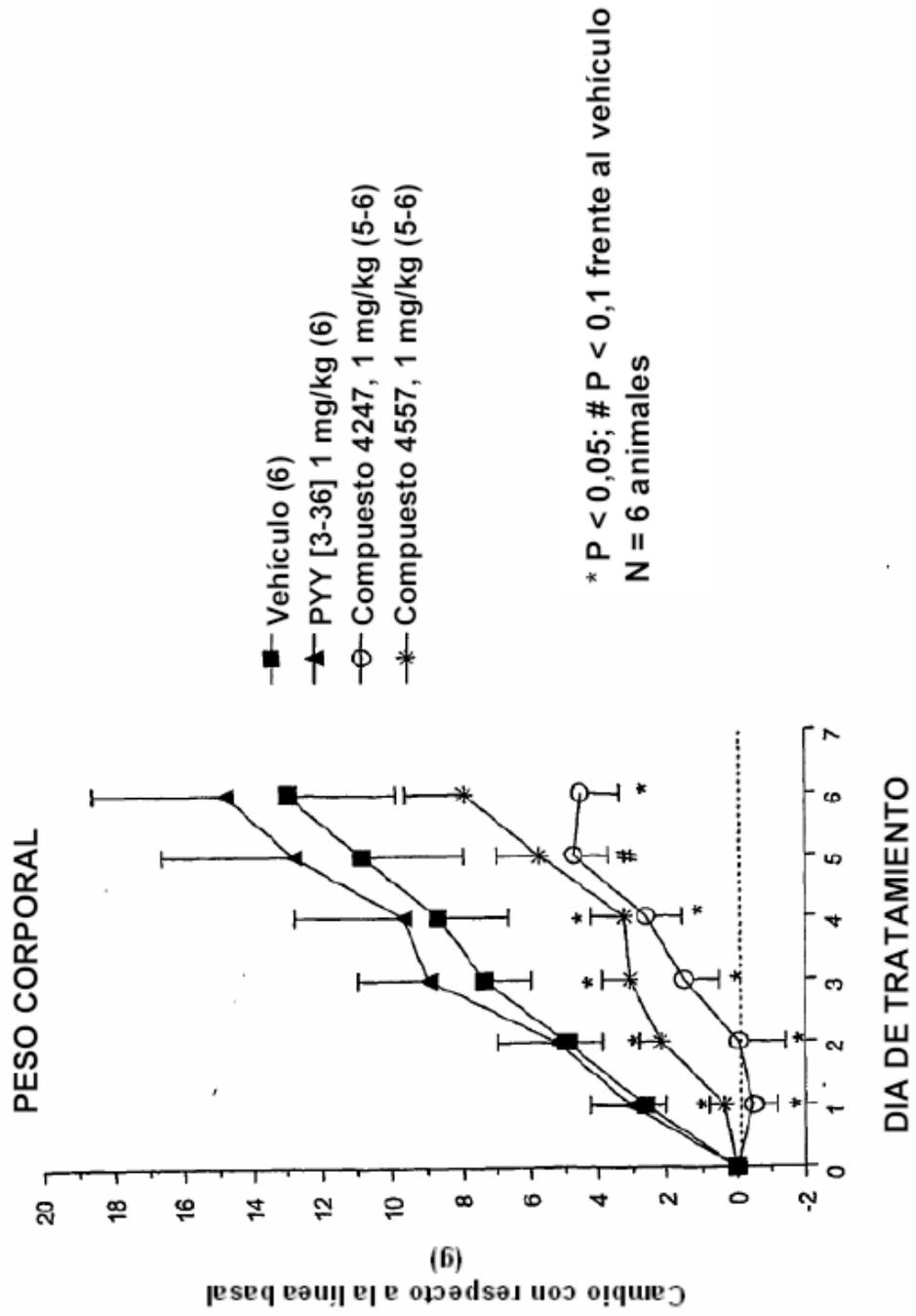
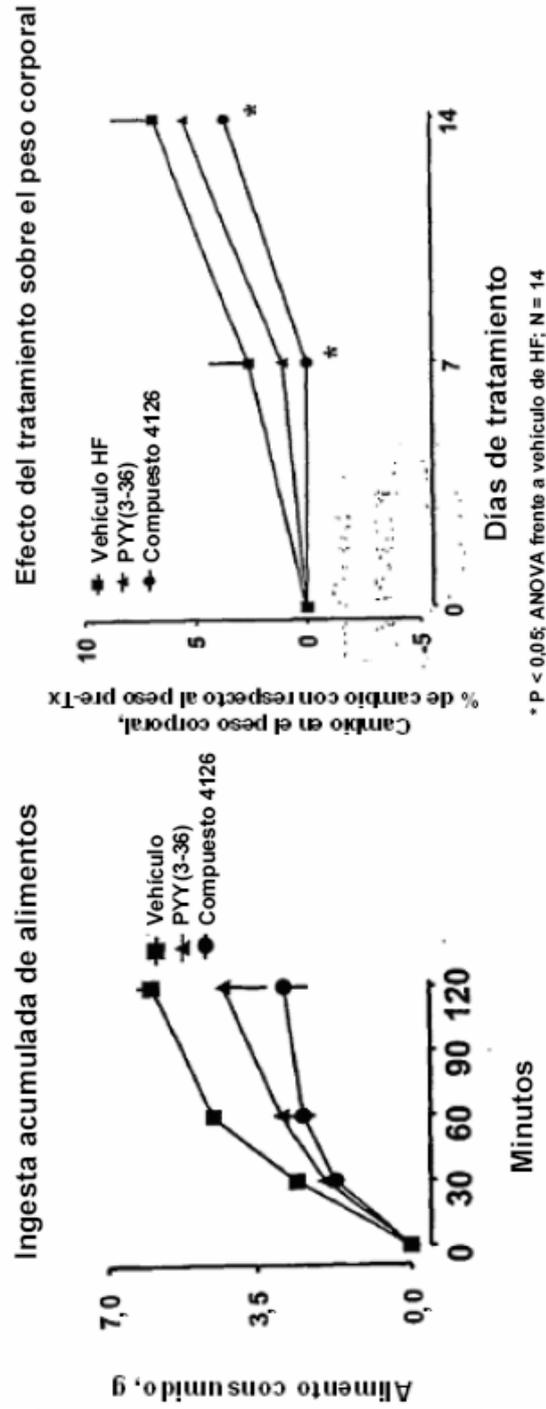


FIG. 7

El polipéptido PPF muestra eficacia en ensayos *in vivo*



Ensayo de ingesta de alimento, Ratón
Dosis: 10 nmol/kg i.p.

Ensayo OID, Ratón C57BL/6 cebado,
Dosis: 25 mmol/kg/día, s.c. Infusión por bomba

FIG. 8

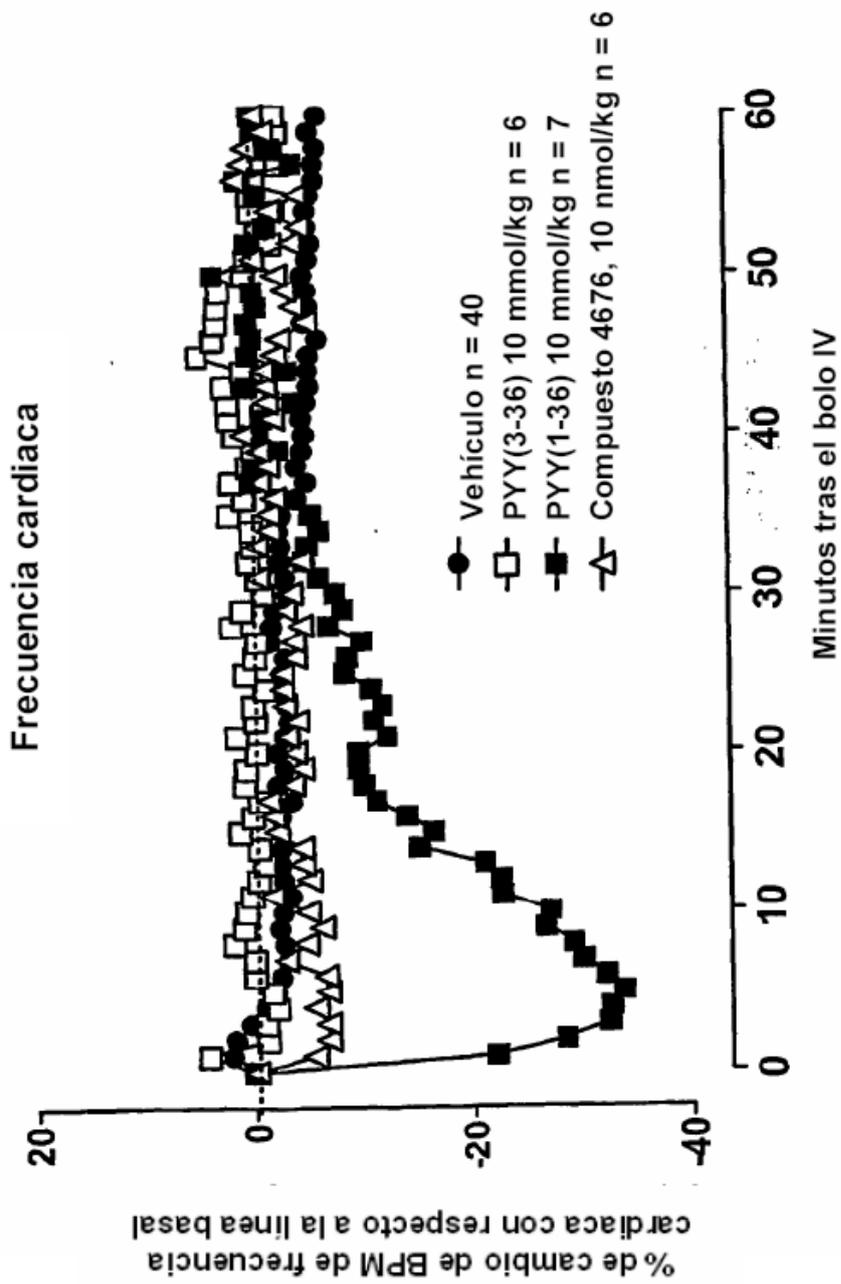


FIG. 9-A

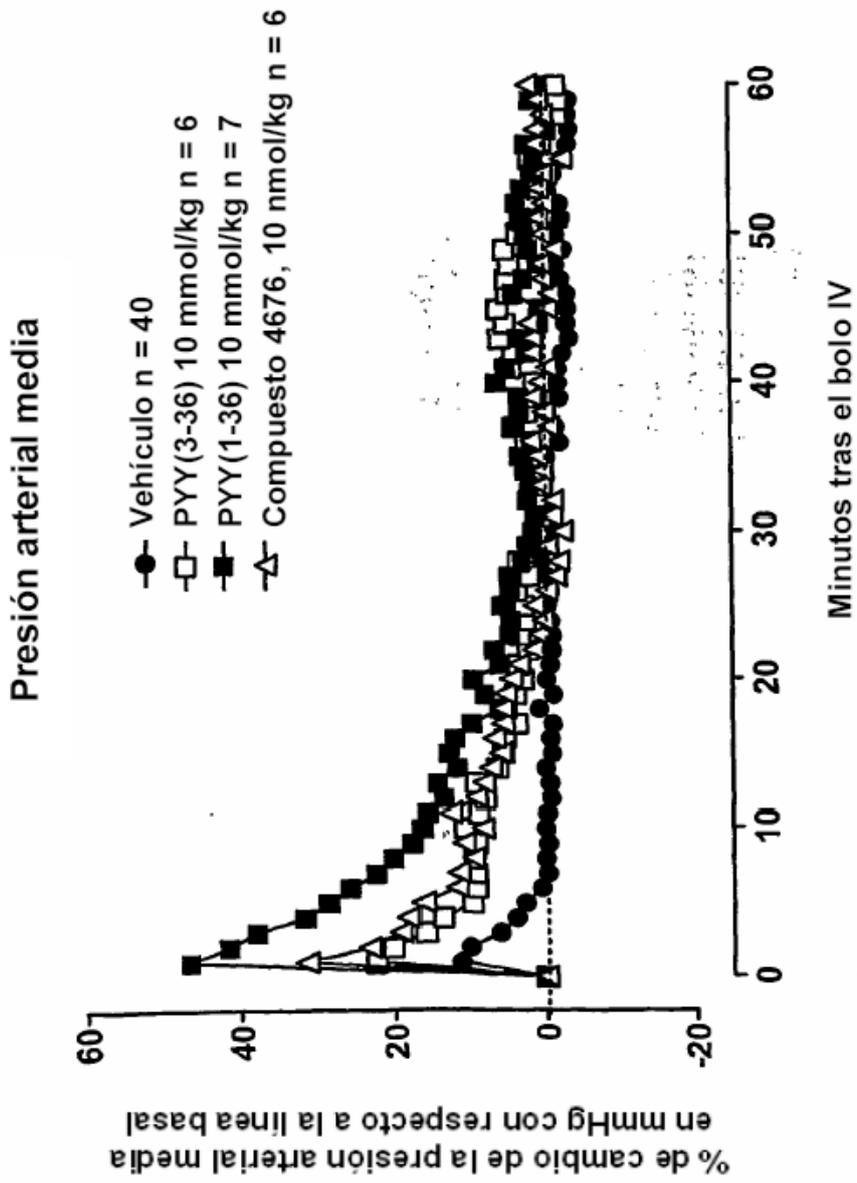


FIG. 9-B

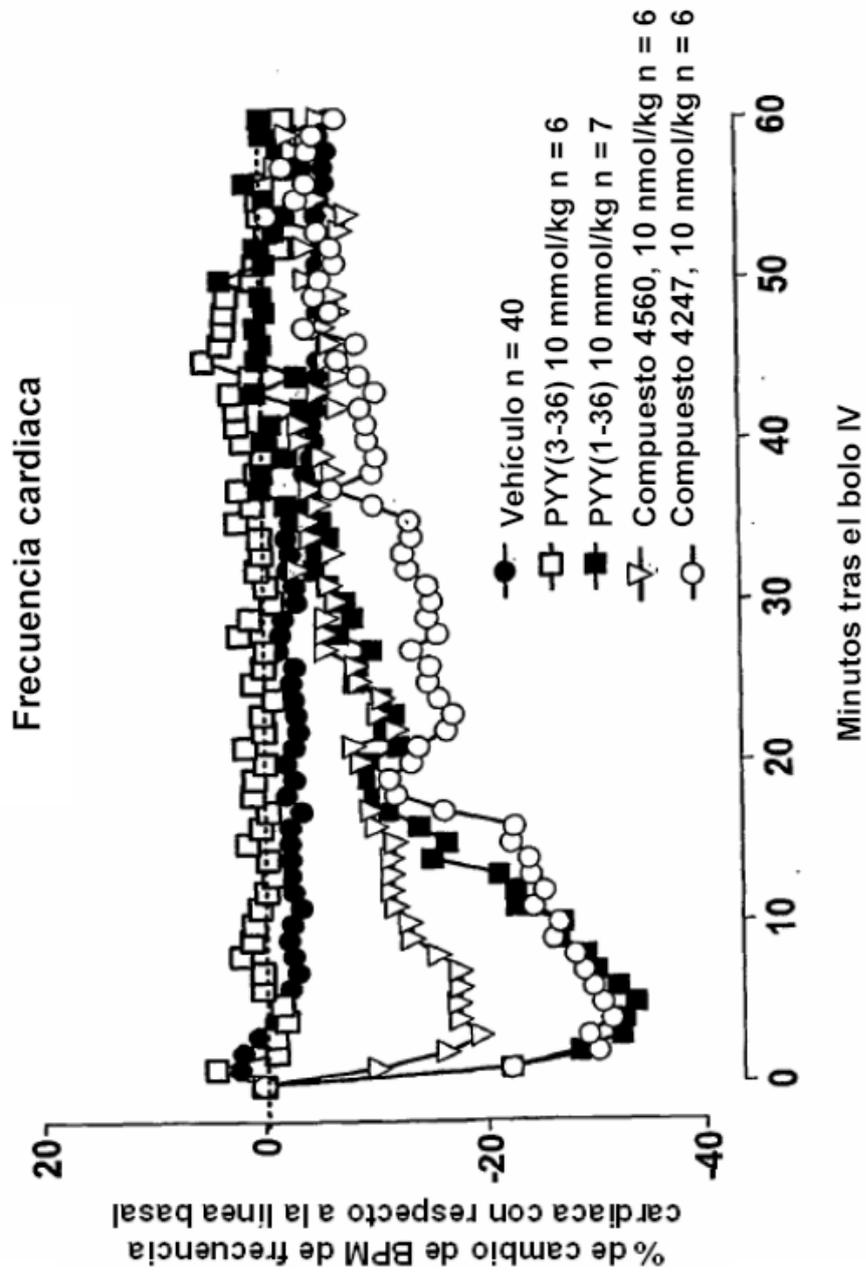


FIG. 9-C

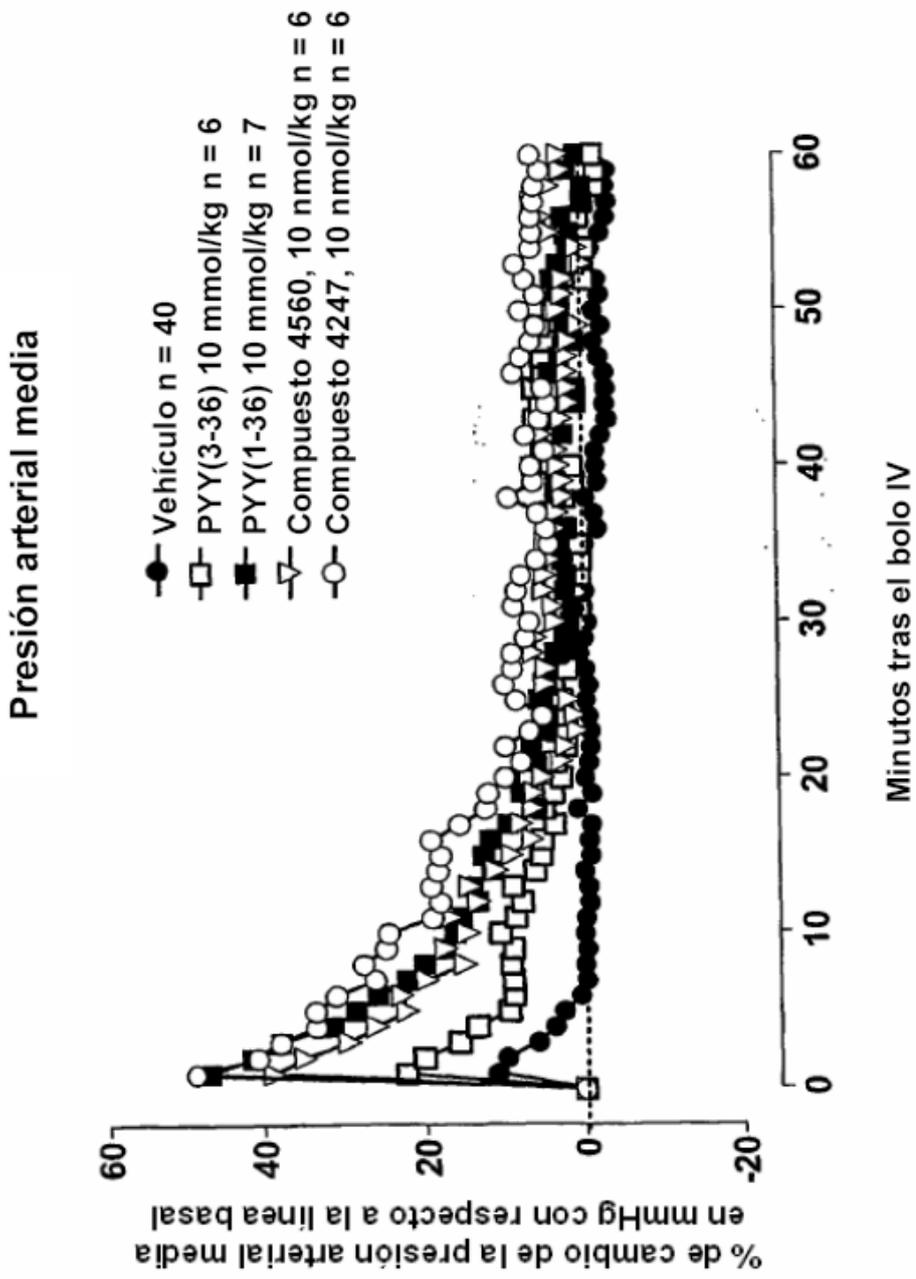


FIG. 9-D

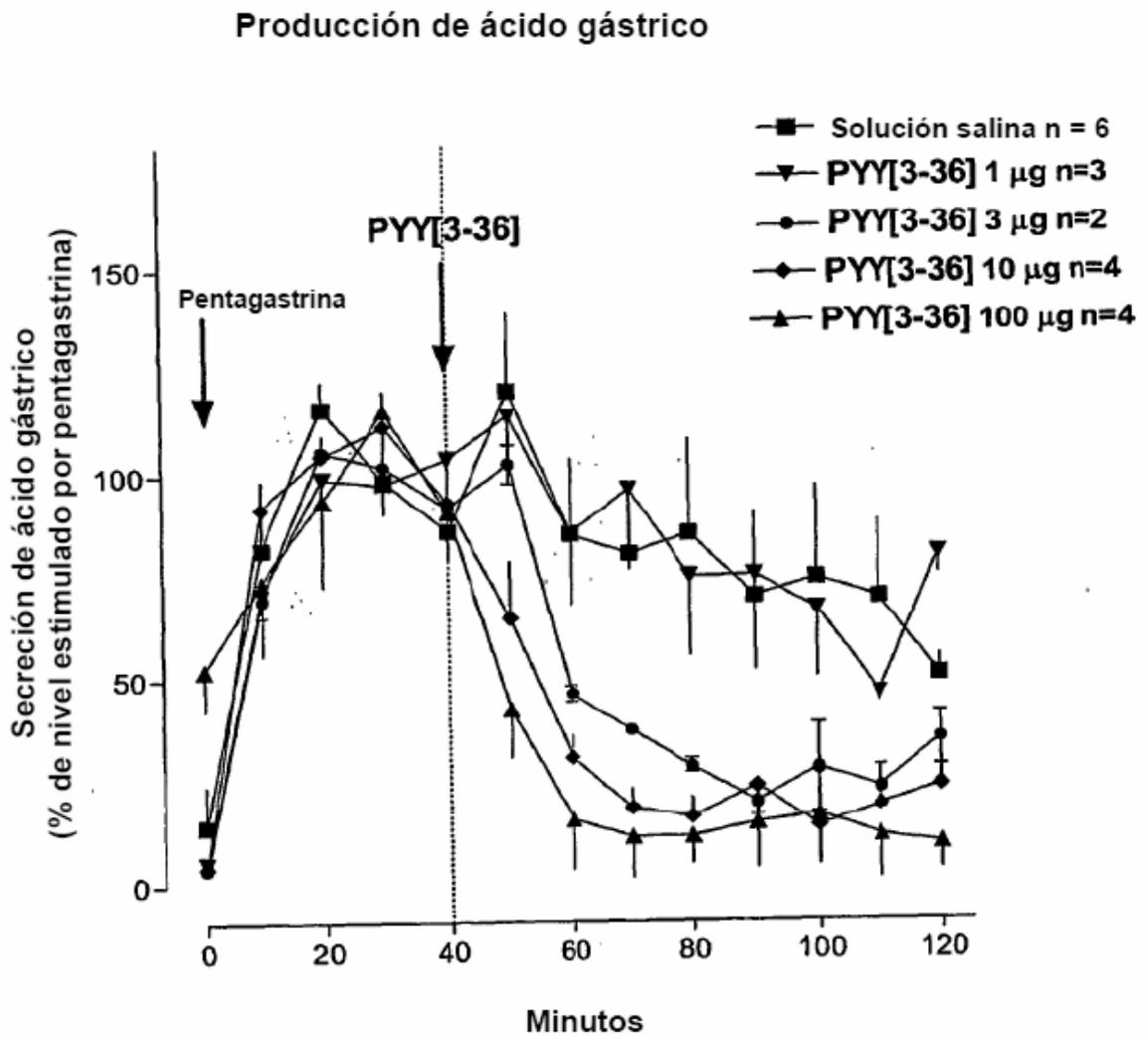


FIG. 10

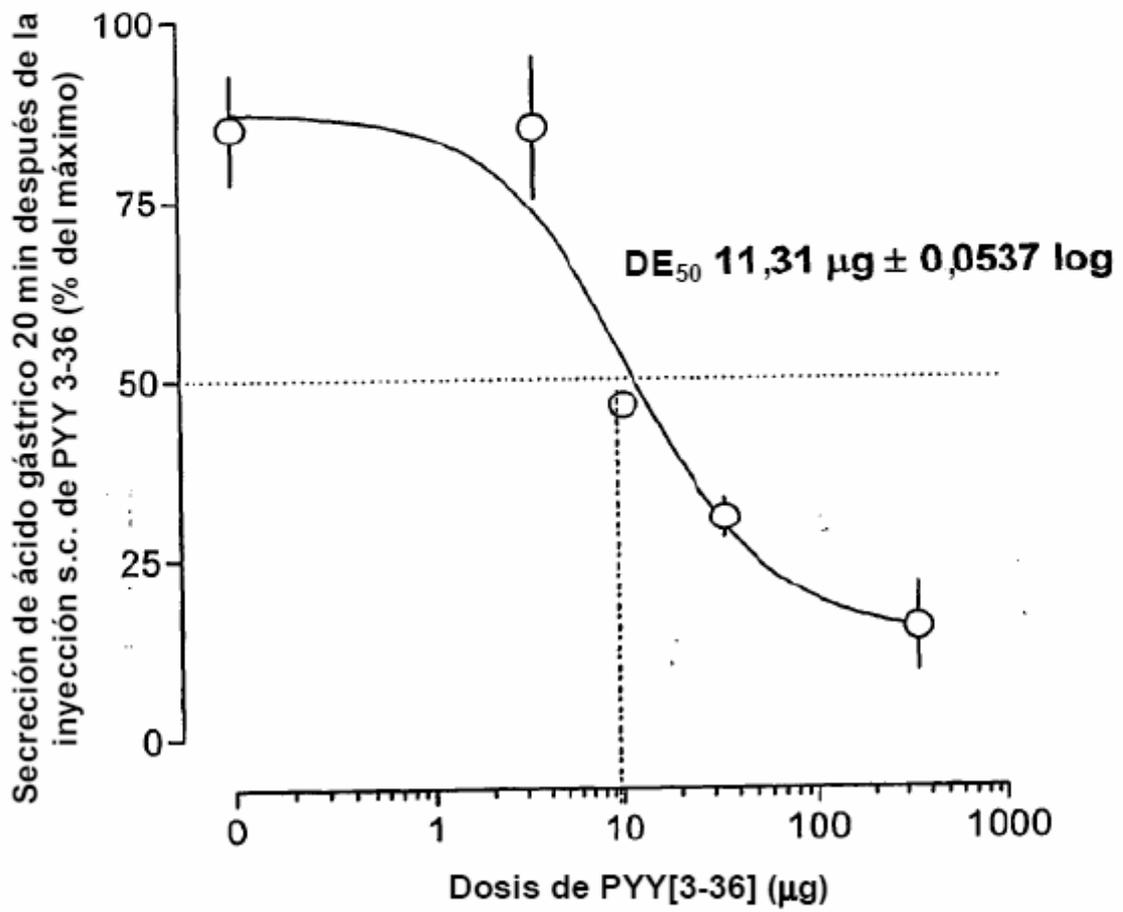


FIG. 11

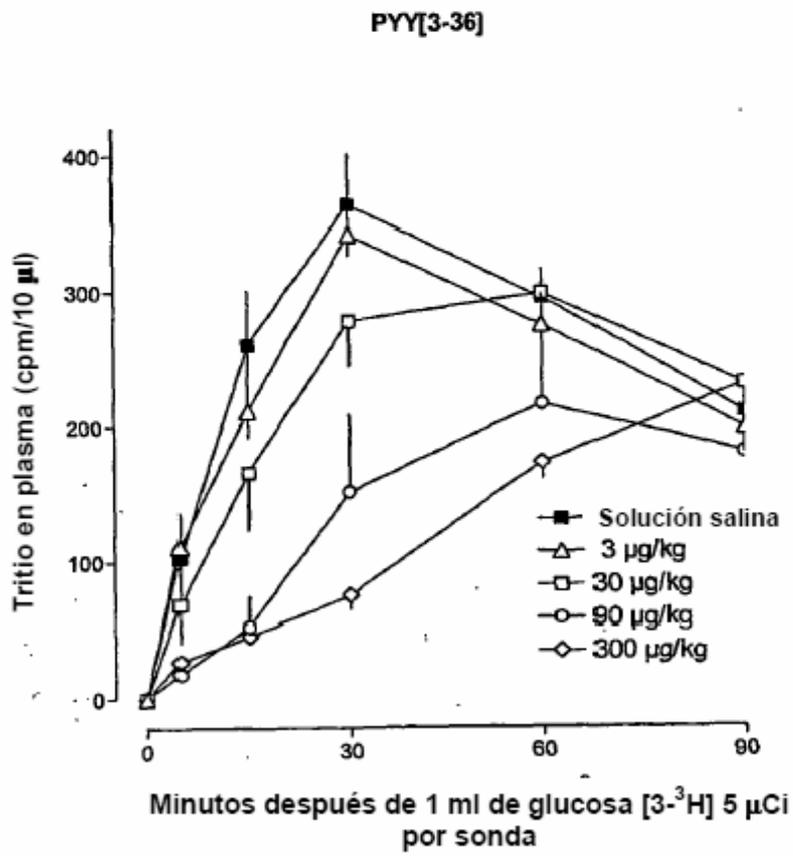


FIG. 12

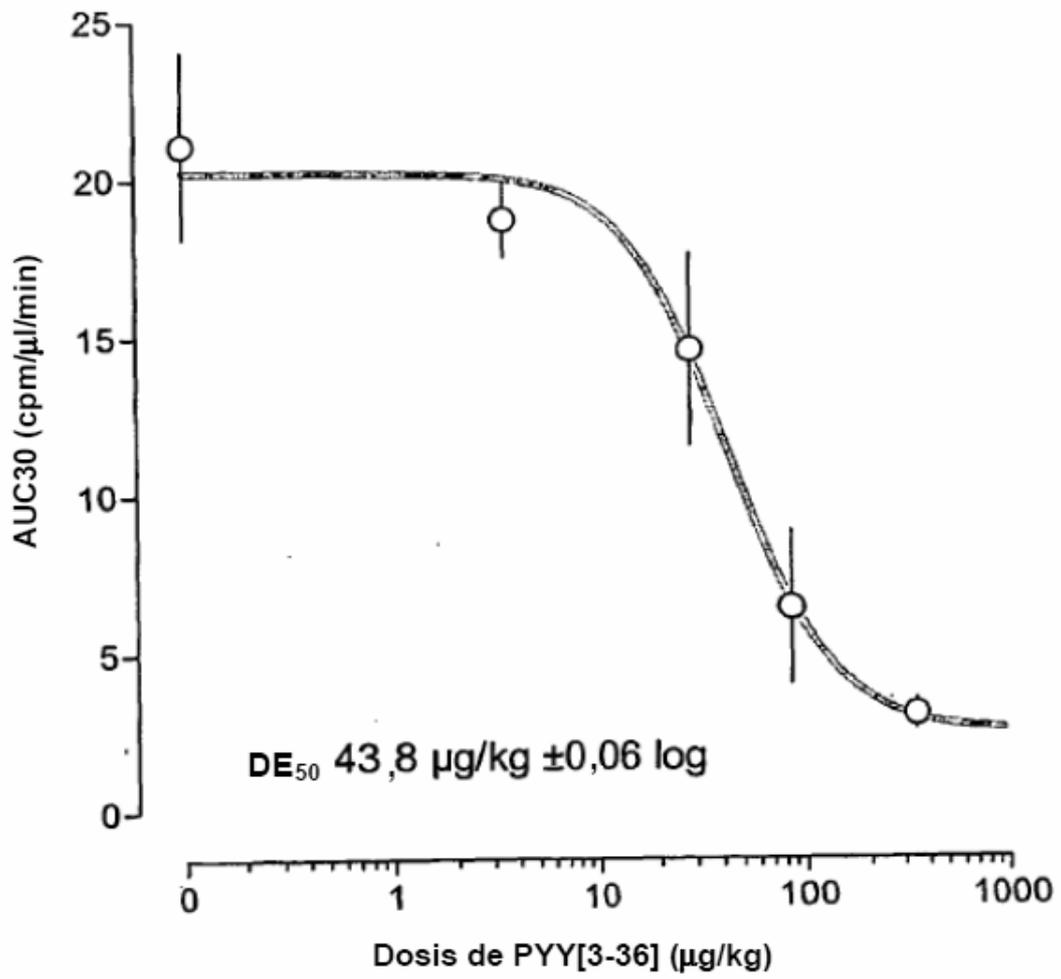


FIG. 13

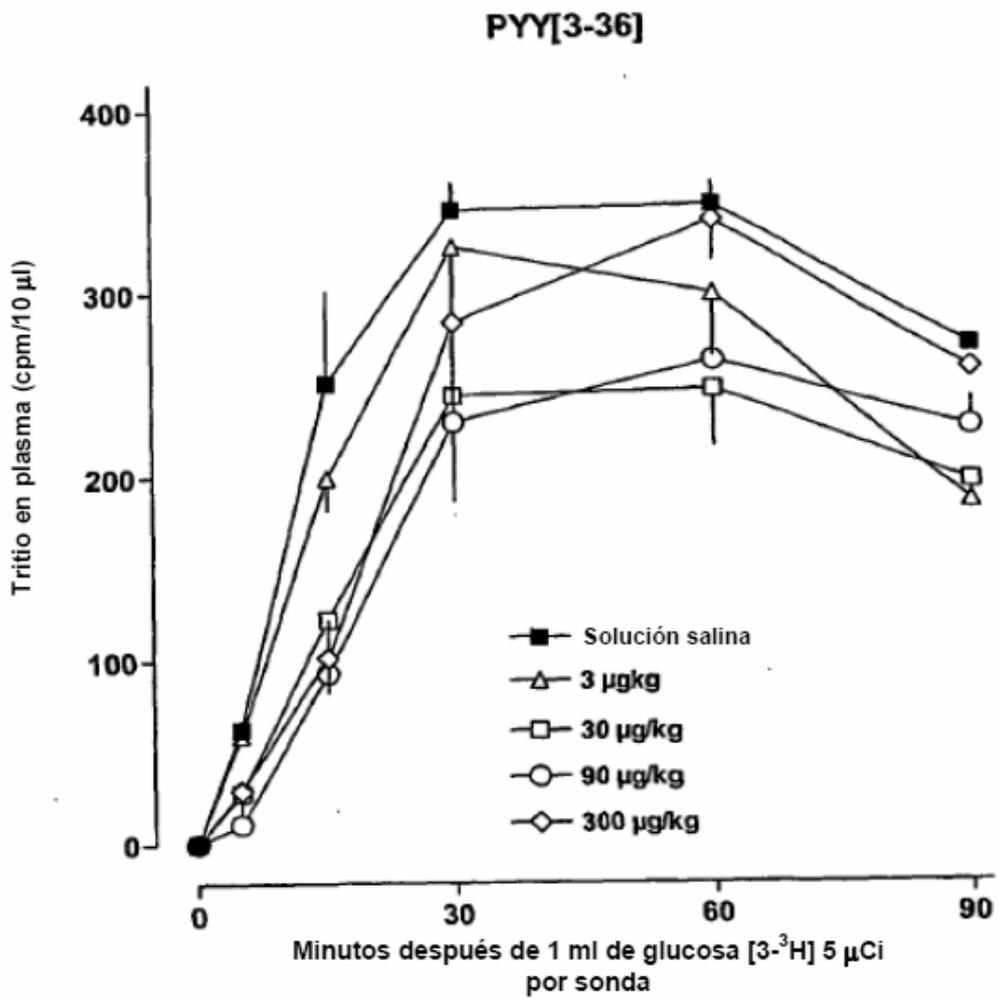


FIG. 14

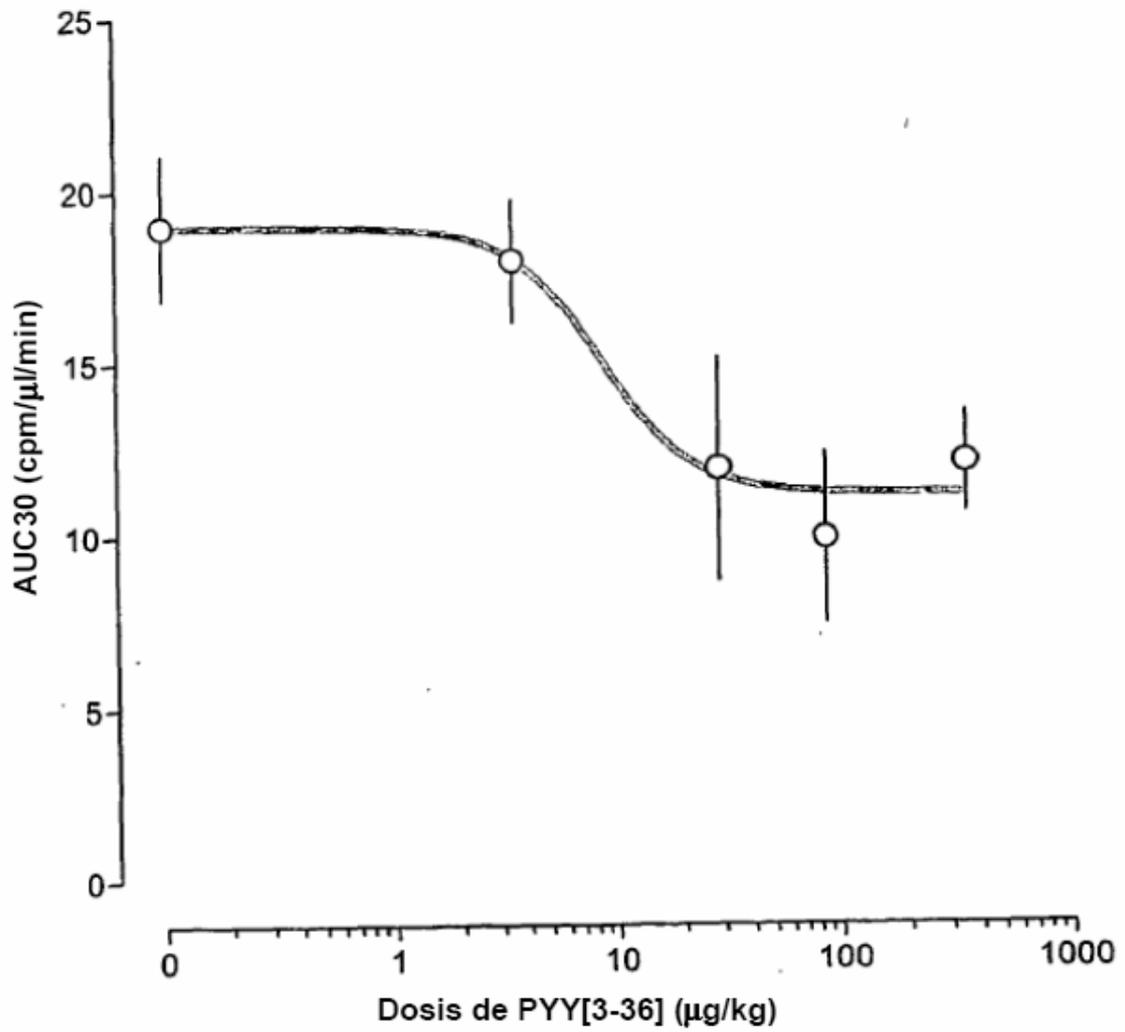


FIG. 15

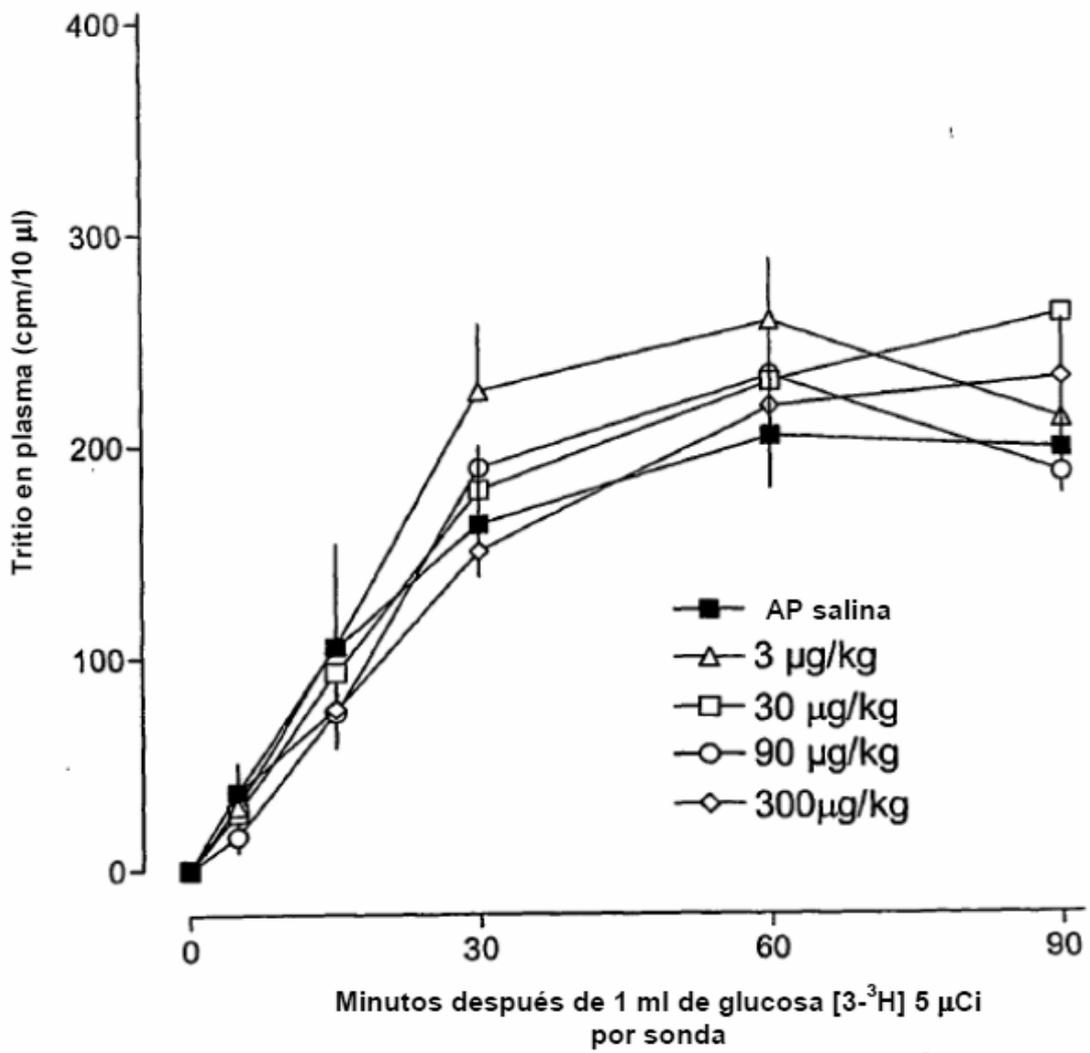


FIG. 16

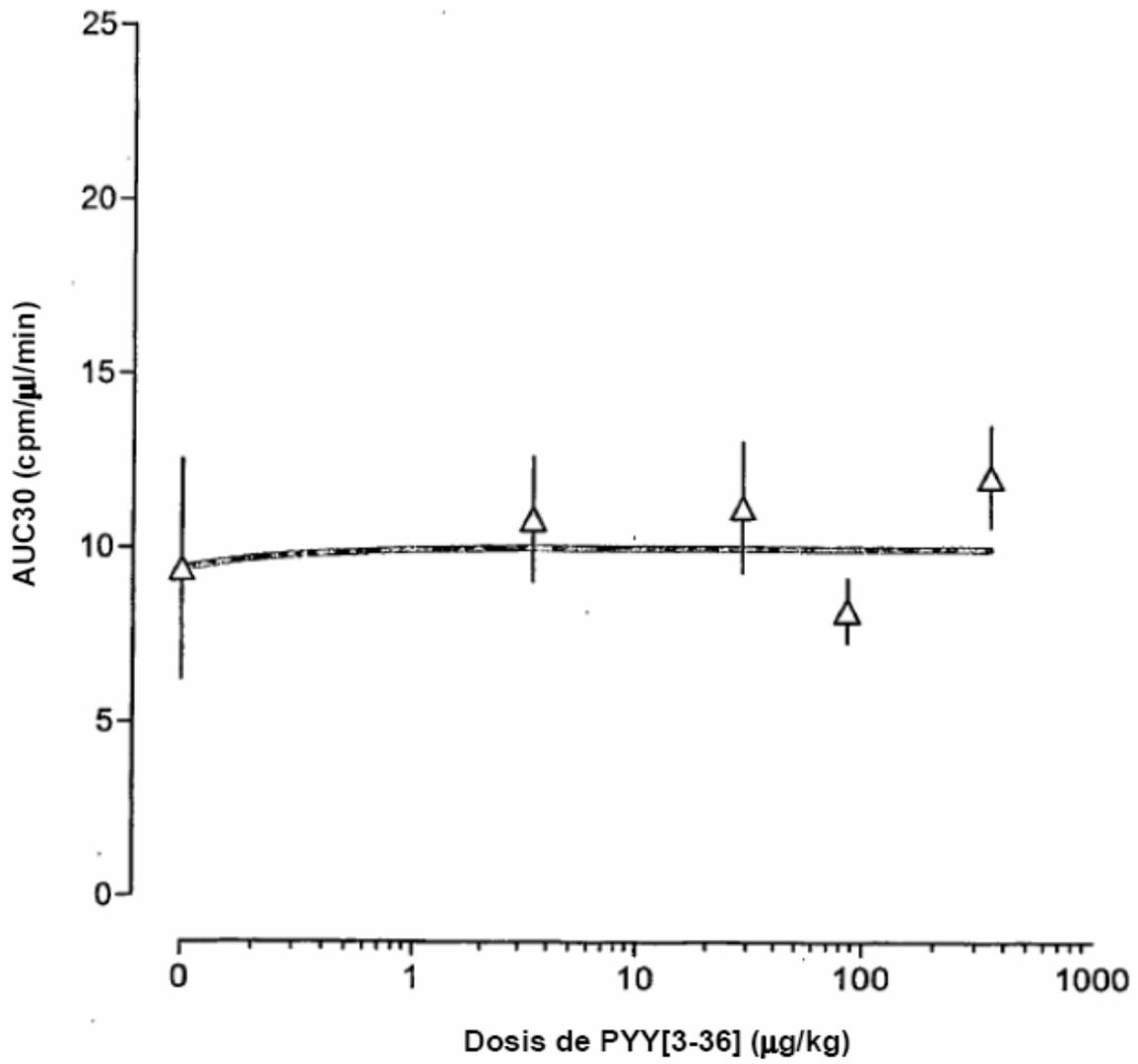


FIG. 17

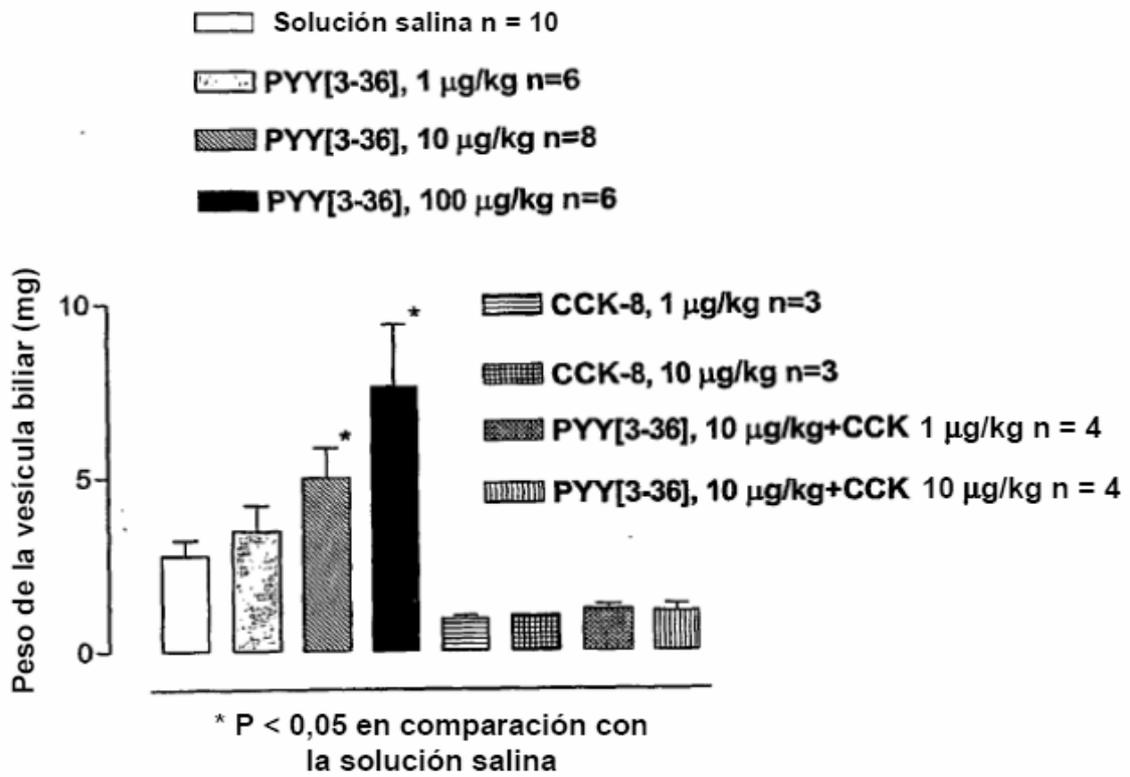


FIG. 18

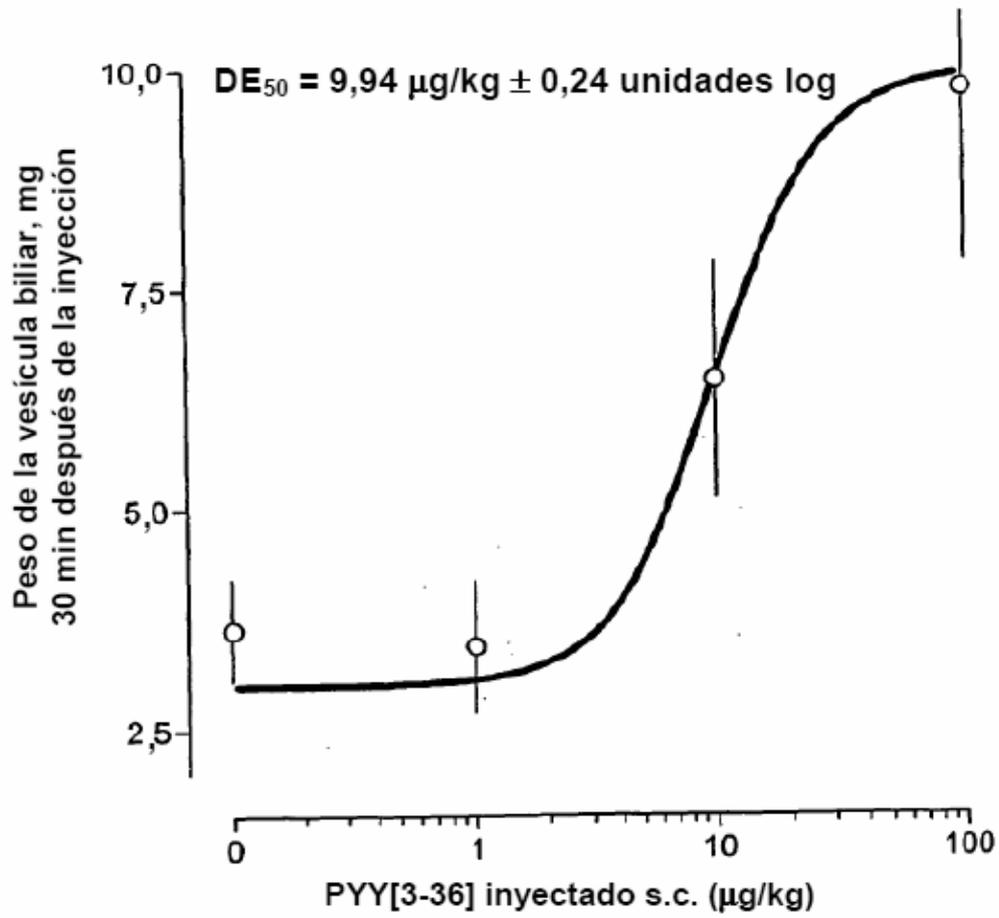


FIG. 19

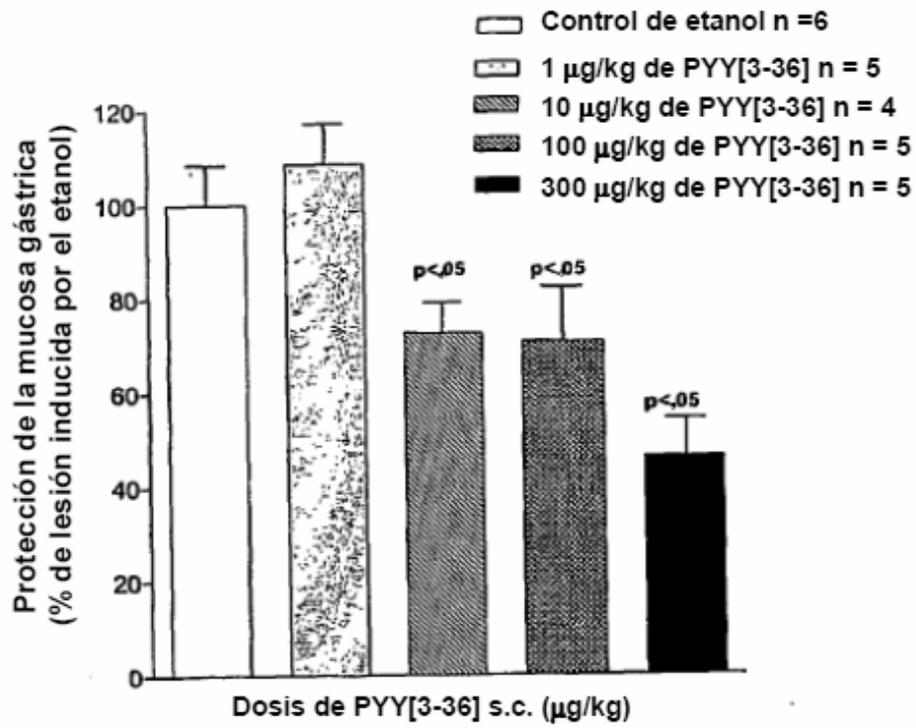


FIG. 20

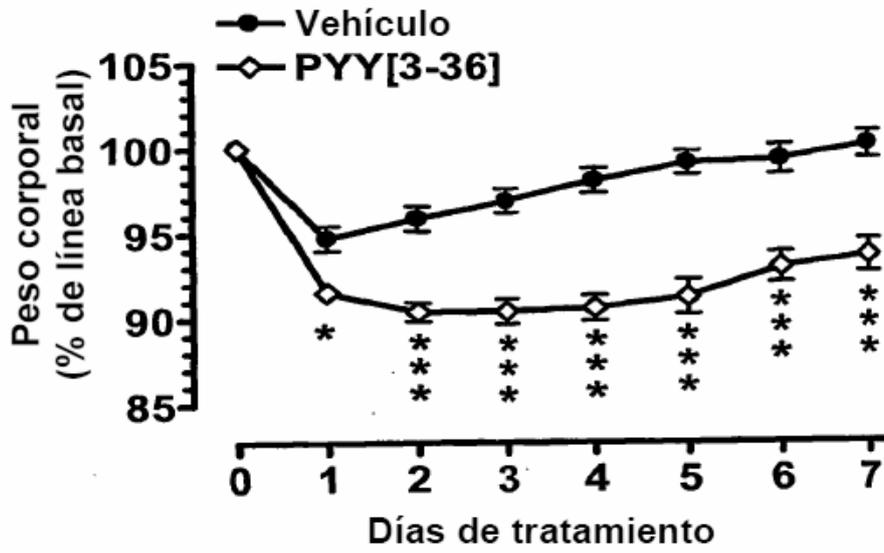


FIG. 21A

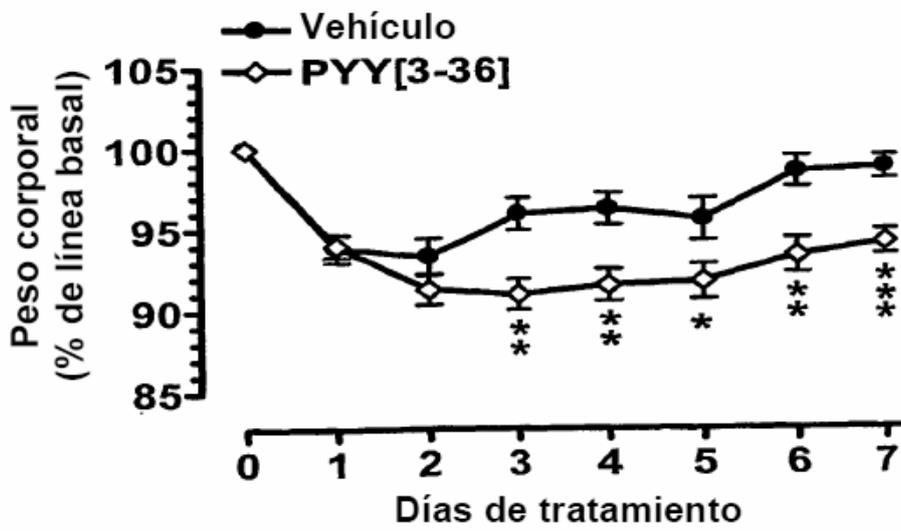


FIG. 21B

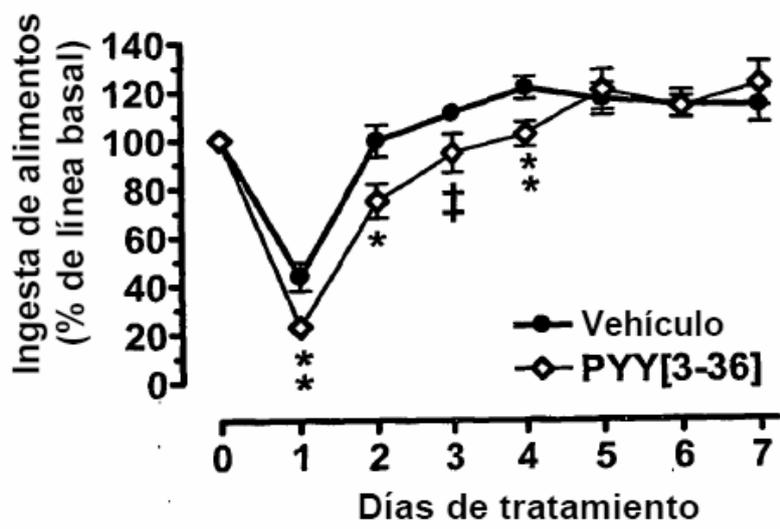


FIG. 22A

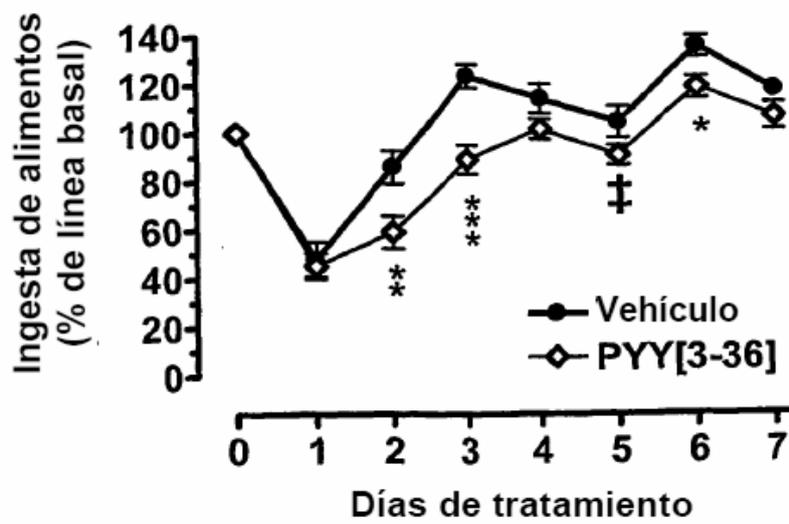


FIG. 22B

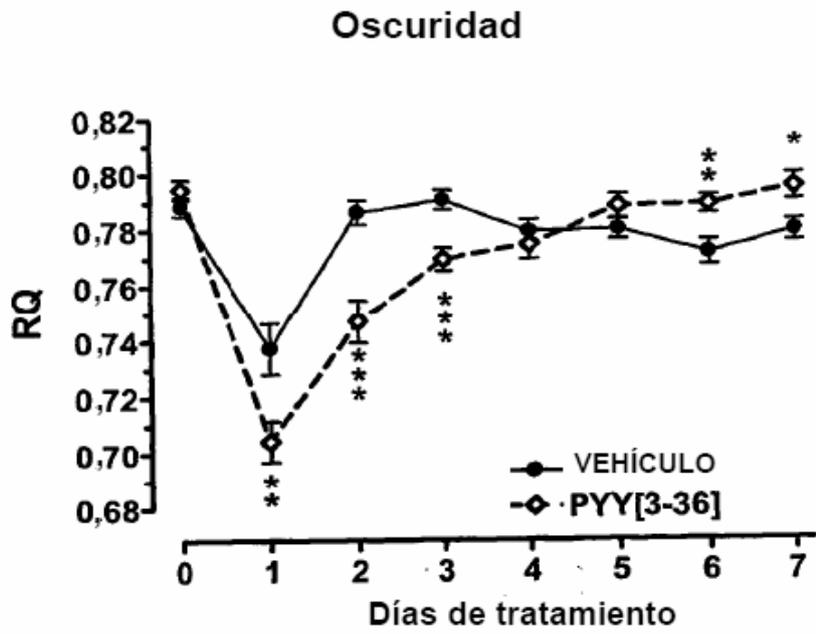


FIG. 23A

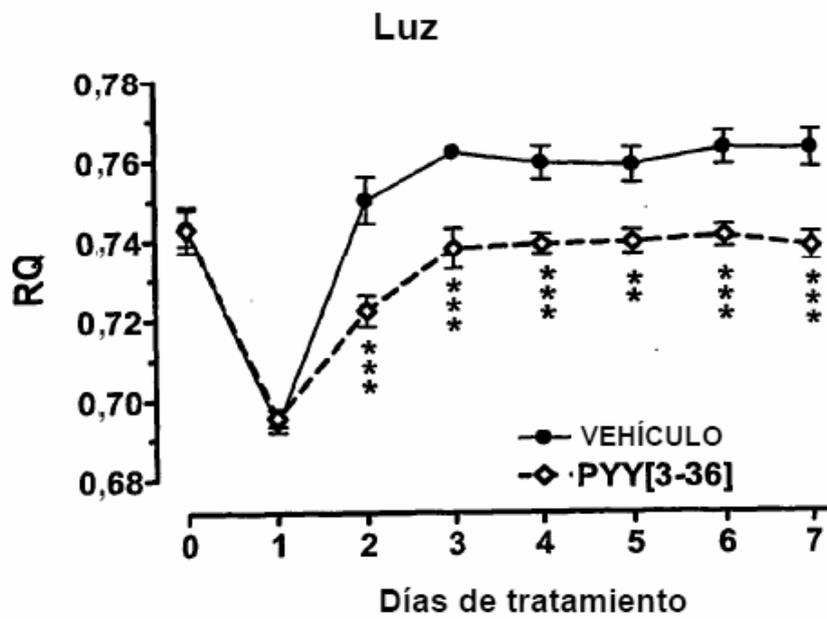


FIG. 23B

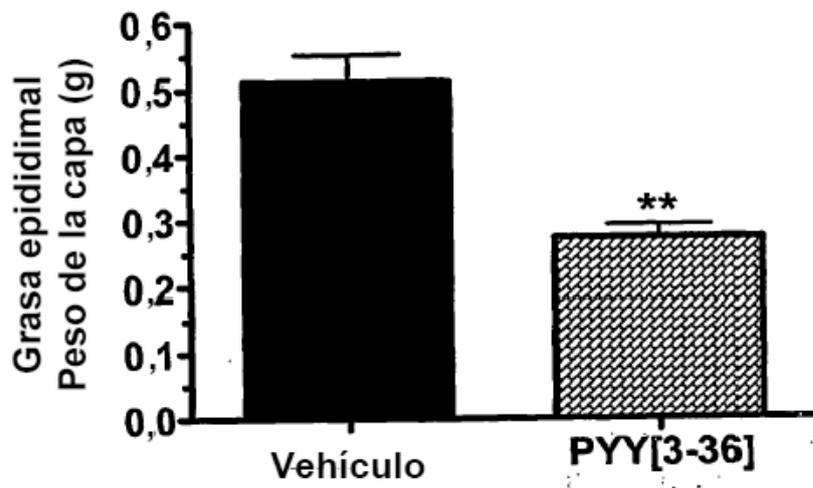


FIG. 24A

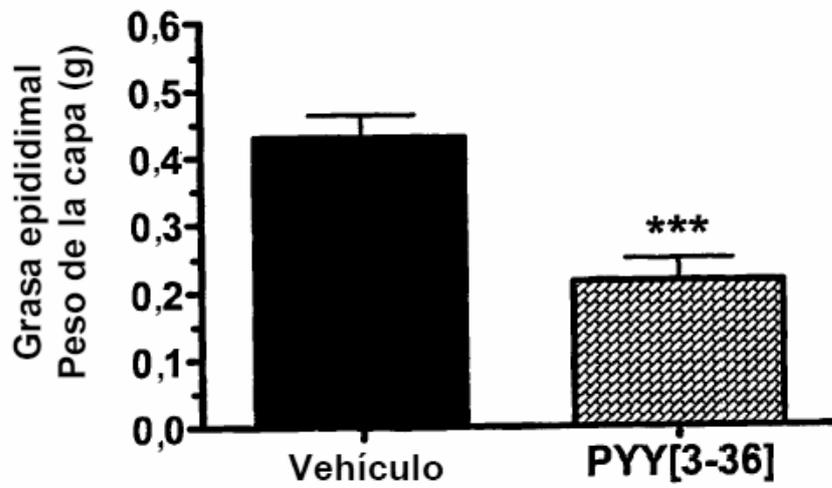


FIG. 24B

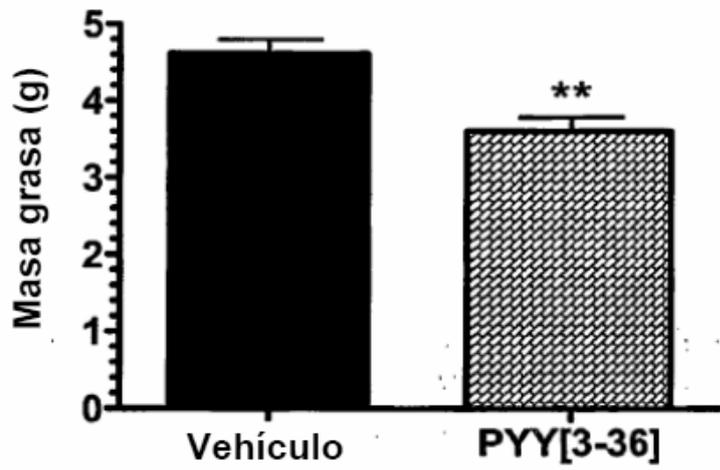


FIG. 25A

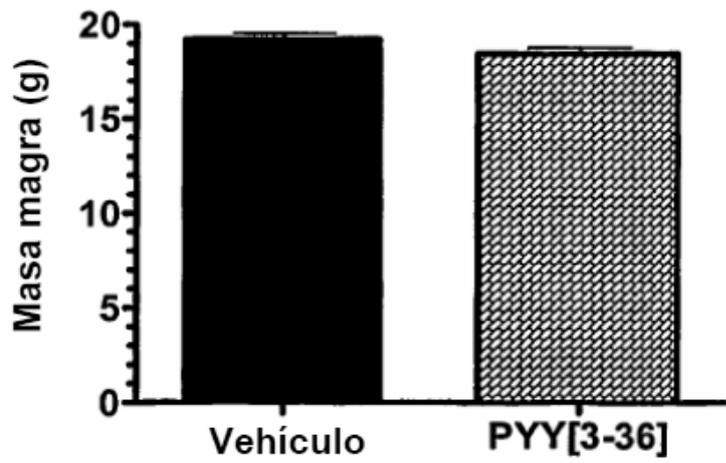


FIG. 25B

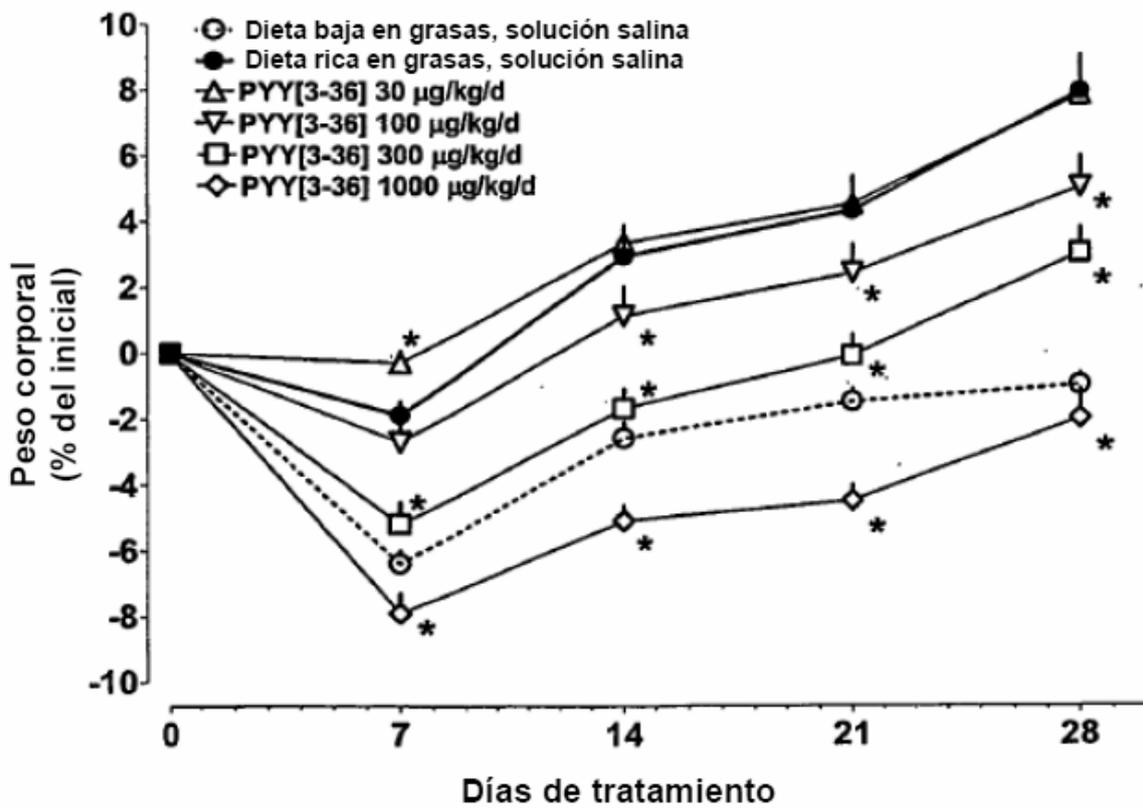


FIG. 26

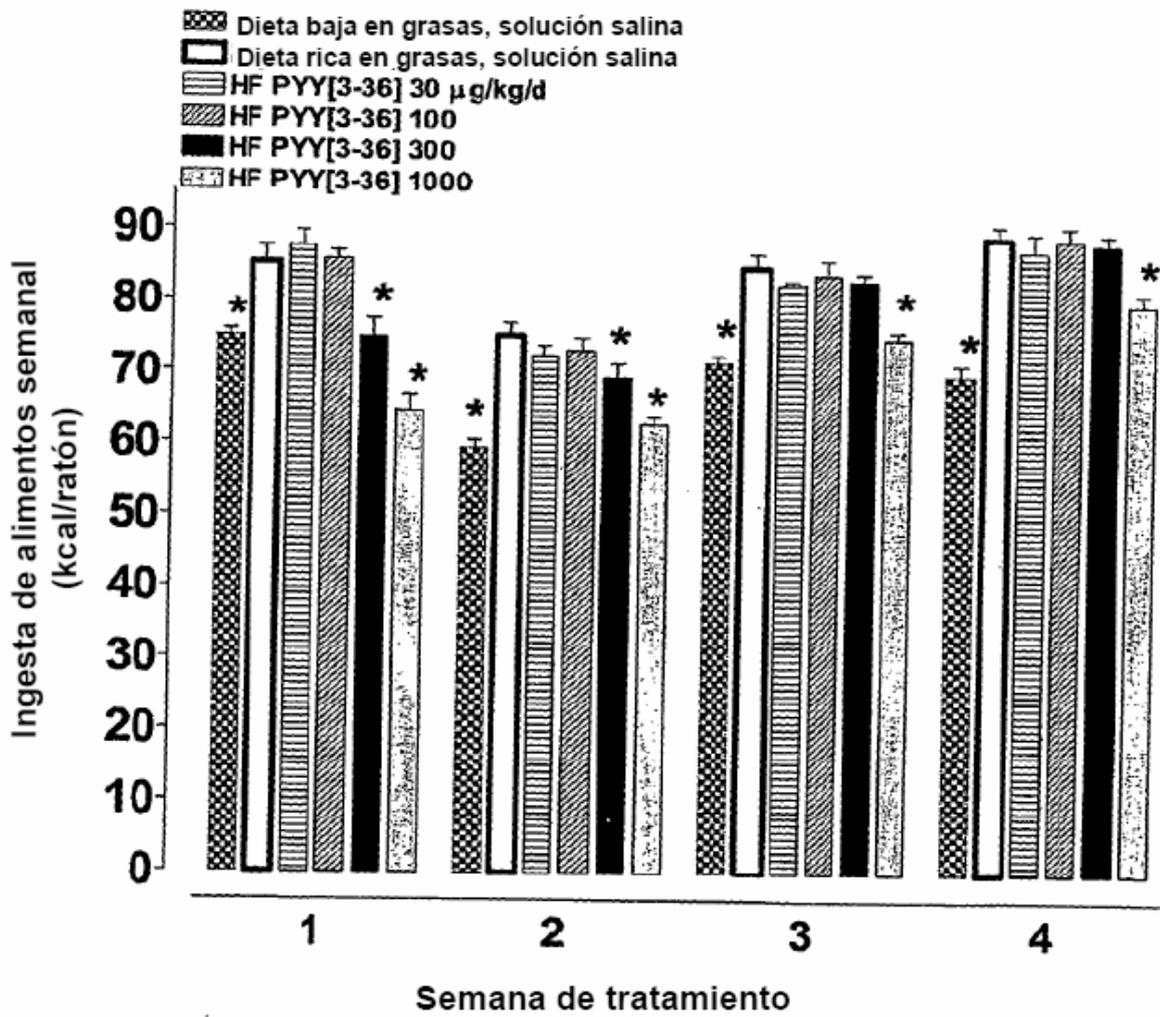


FIG. 27

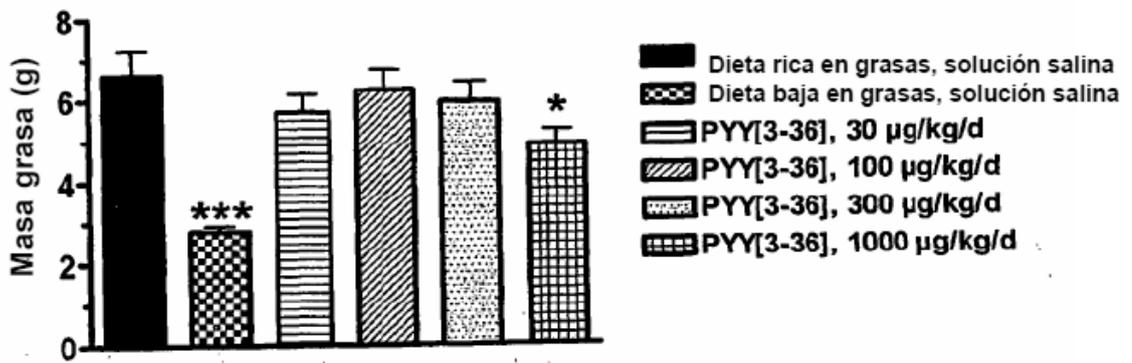


FIG. 28A

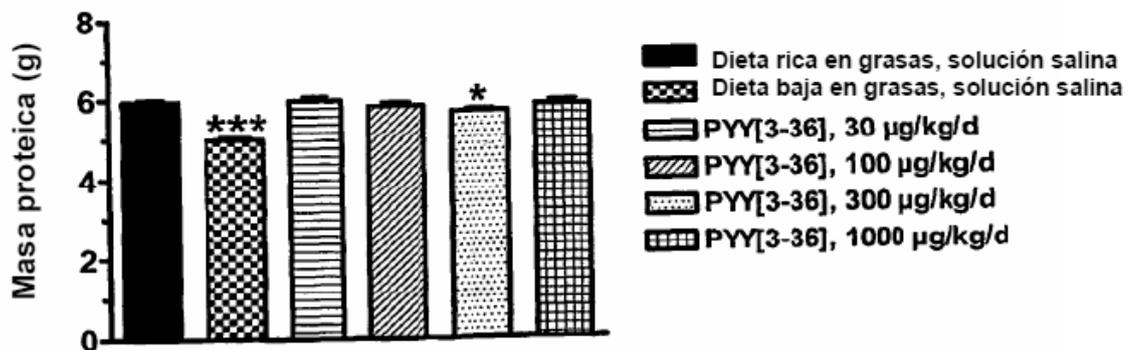


FIG. 28B

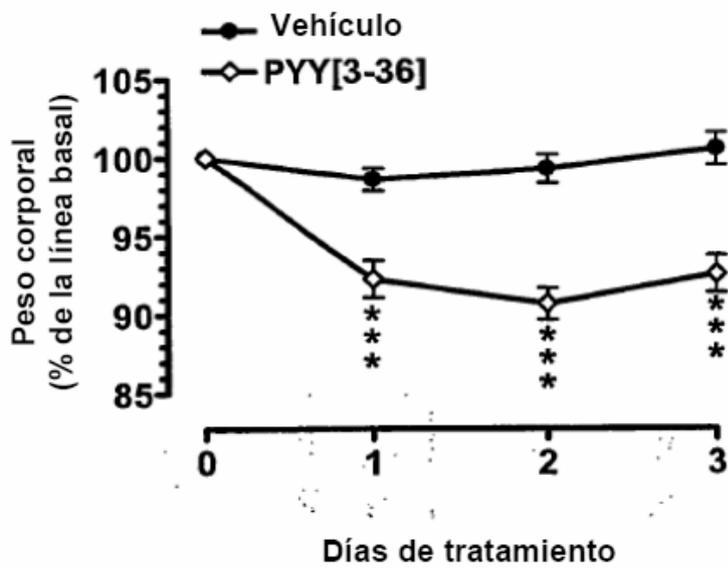


FIG. 29A

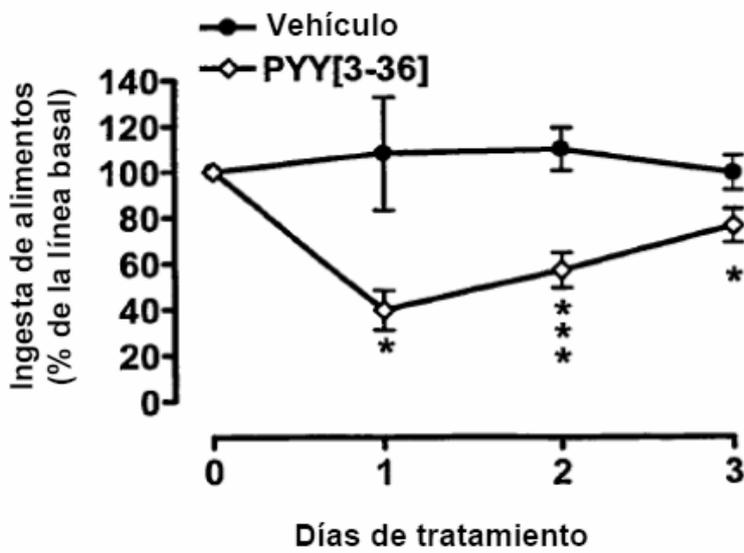


FIG. 29B

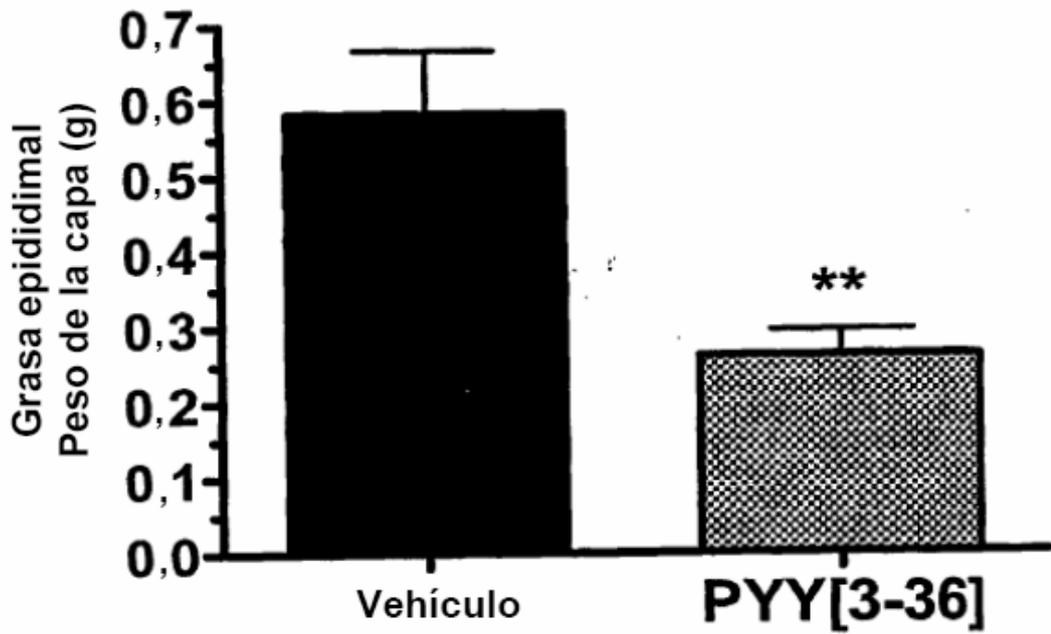


FIG. 30

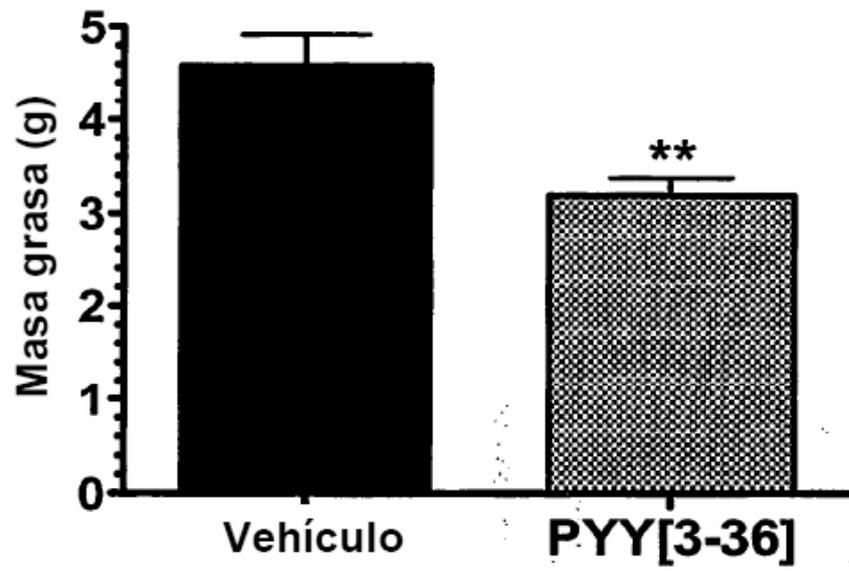


FIG. 31A

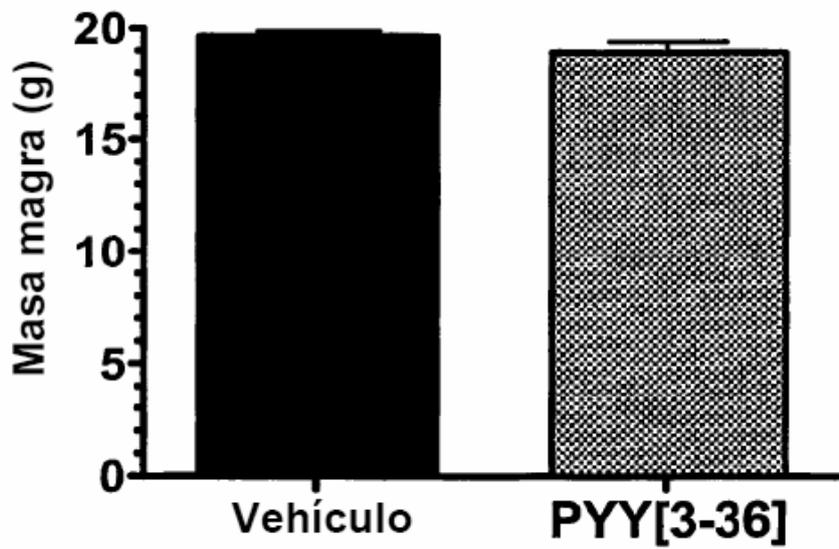


FIG. 31B

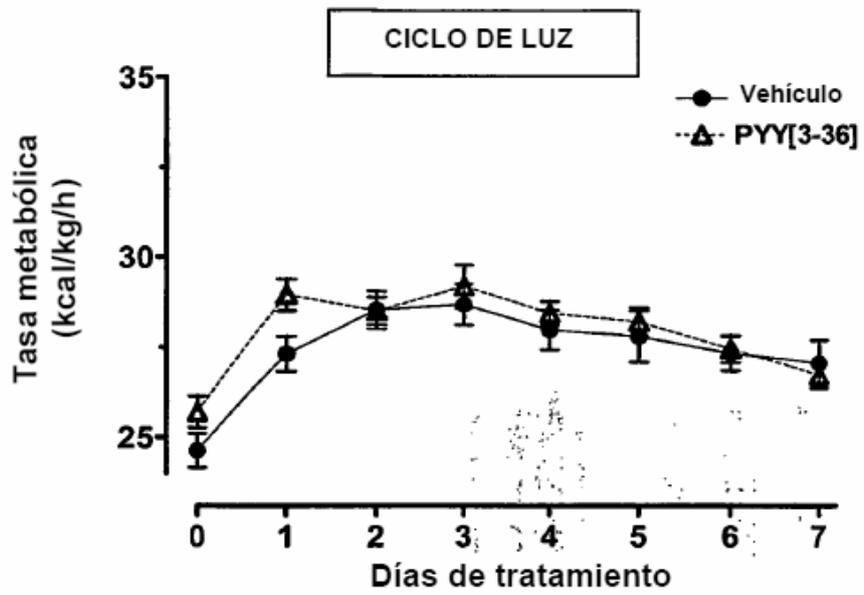


FIG. 32A

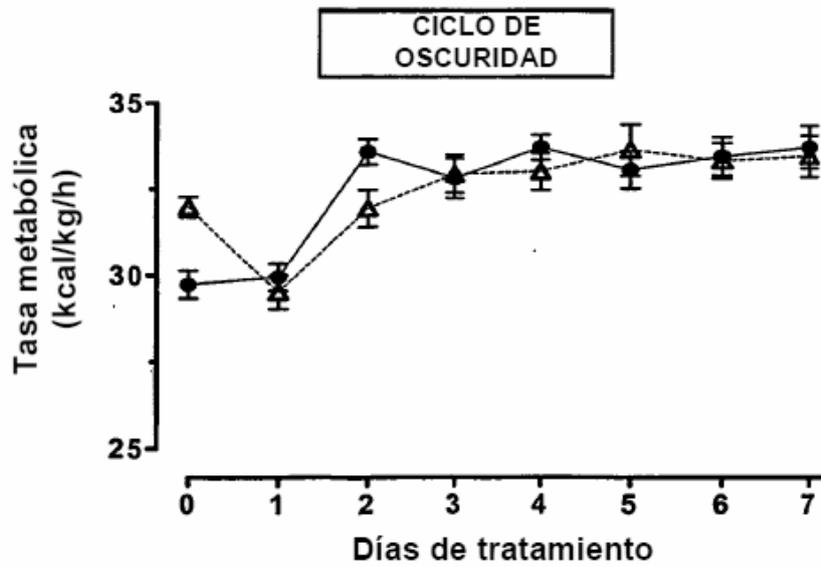


FIG. 32B

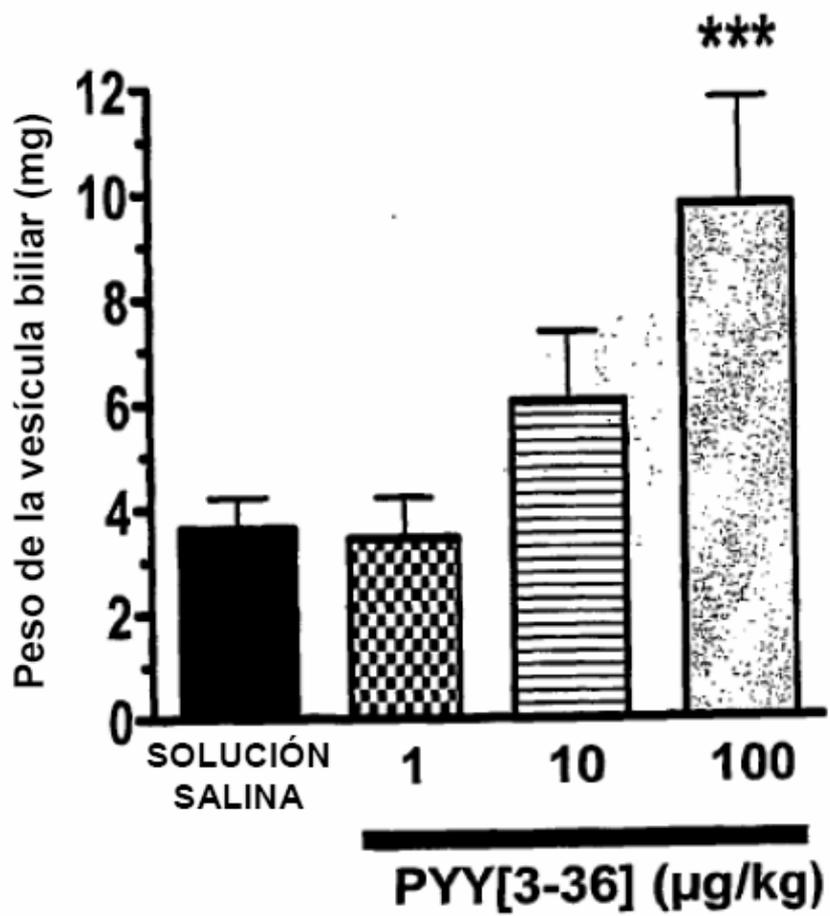


FIG. 33

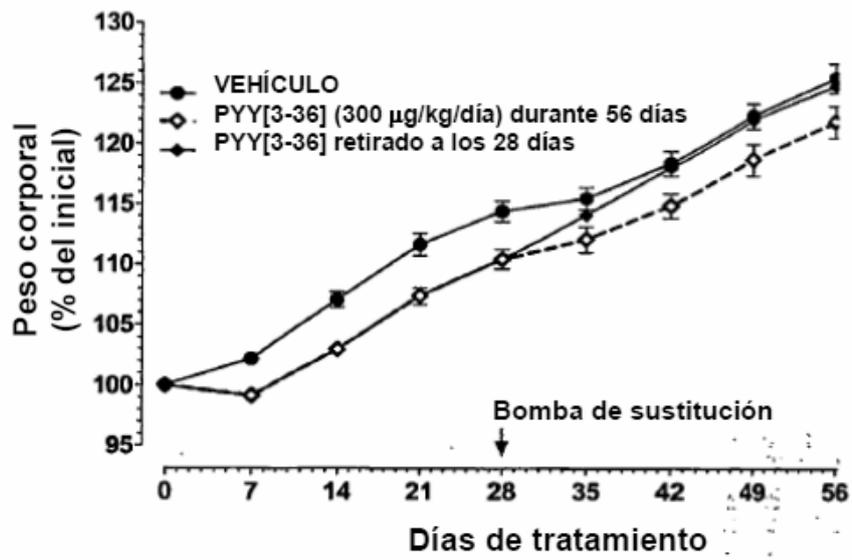


FIG. 34A

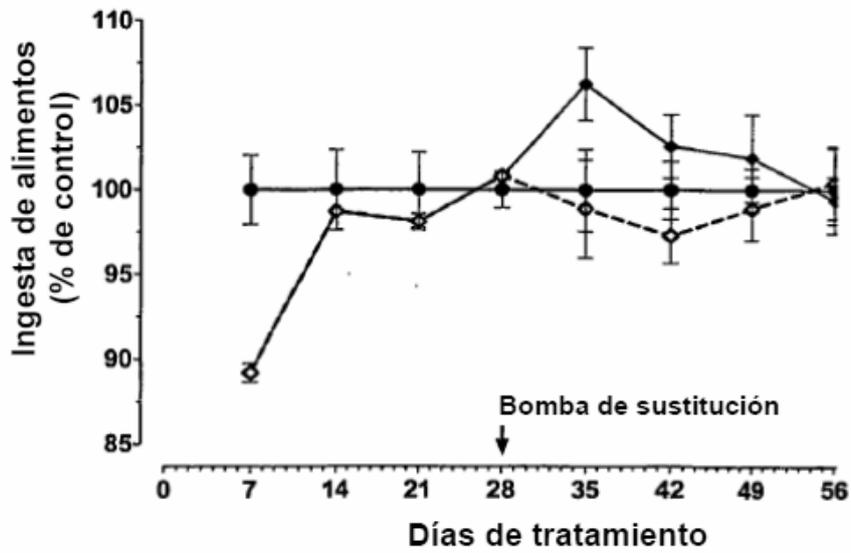


FIG. 34B

Reducción dependiente de la dosis de la ingesta de alimentos y el peso corporal en ratas propensas a OID

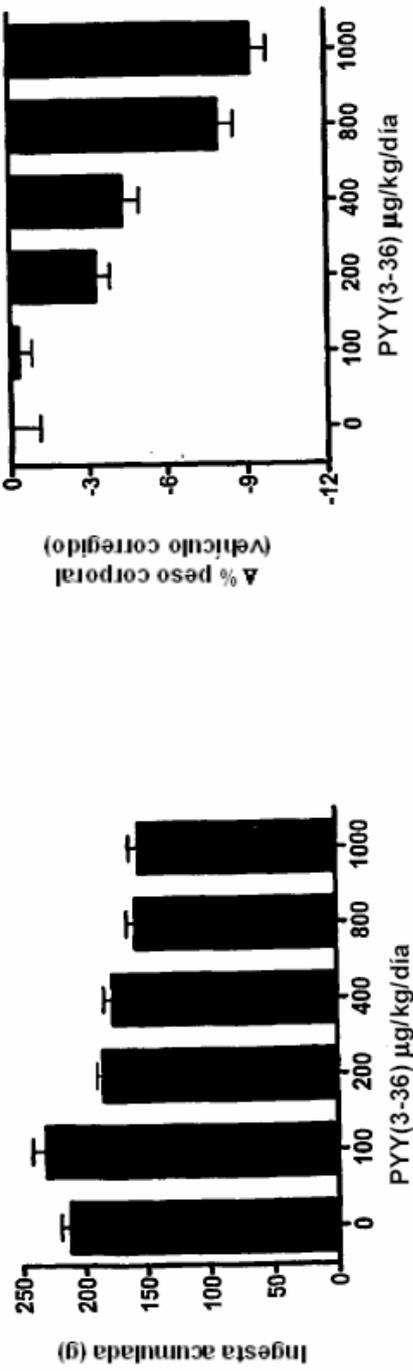
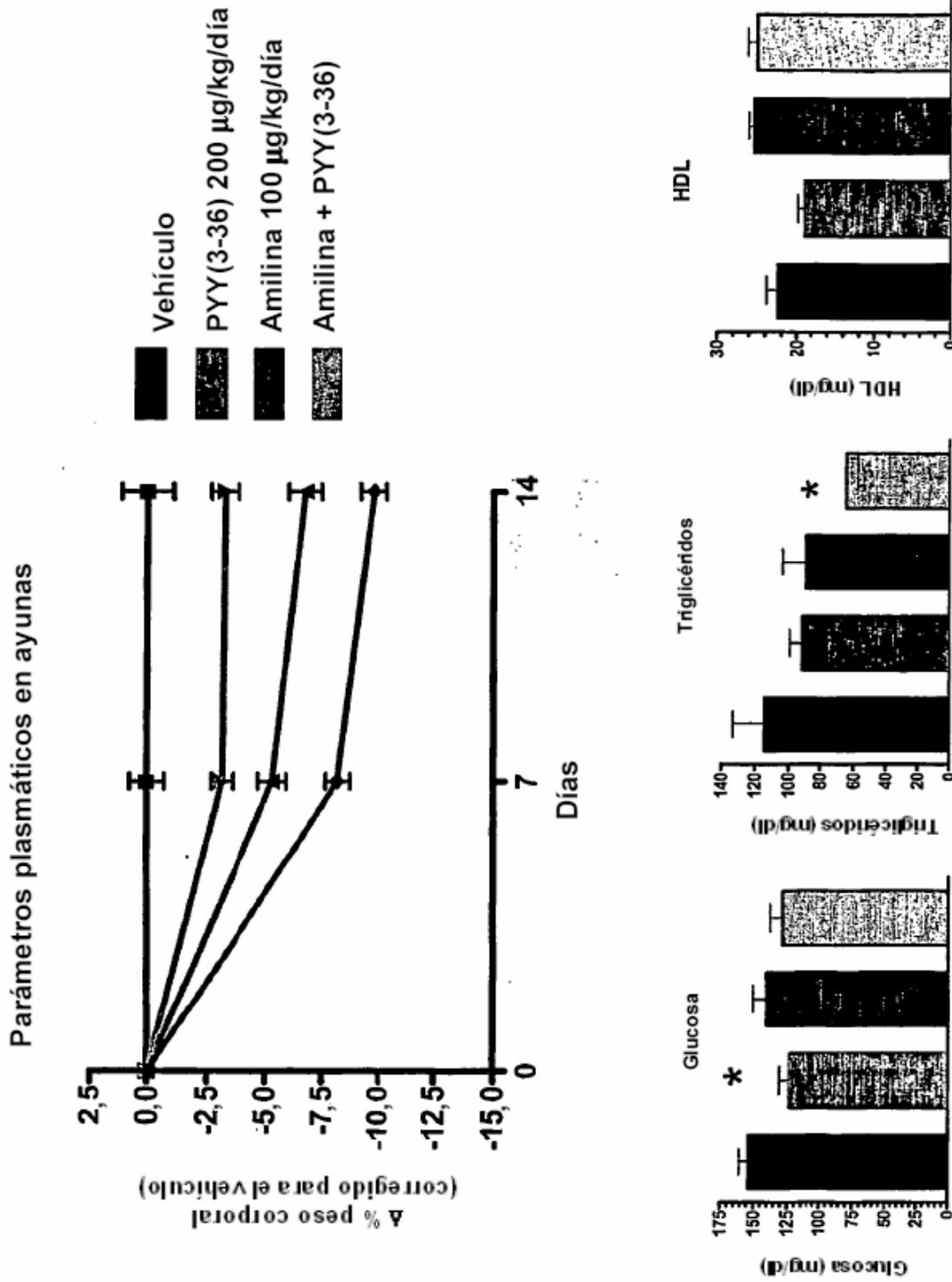
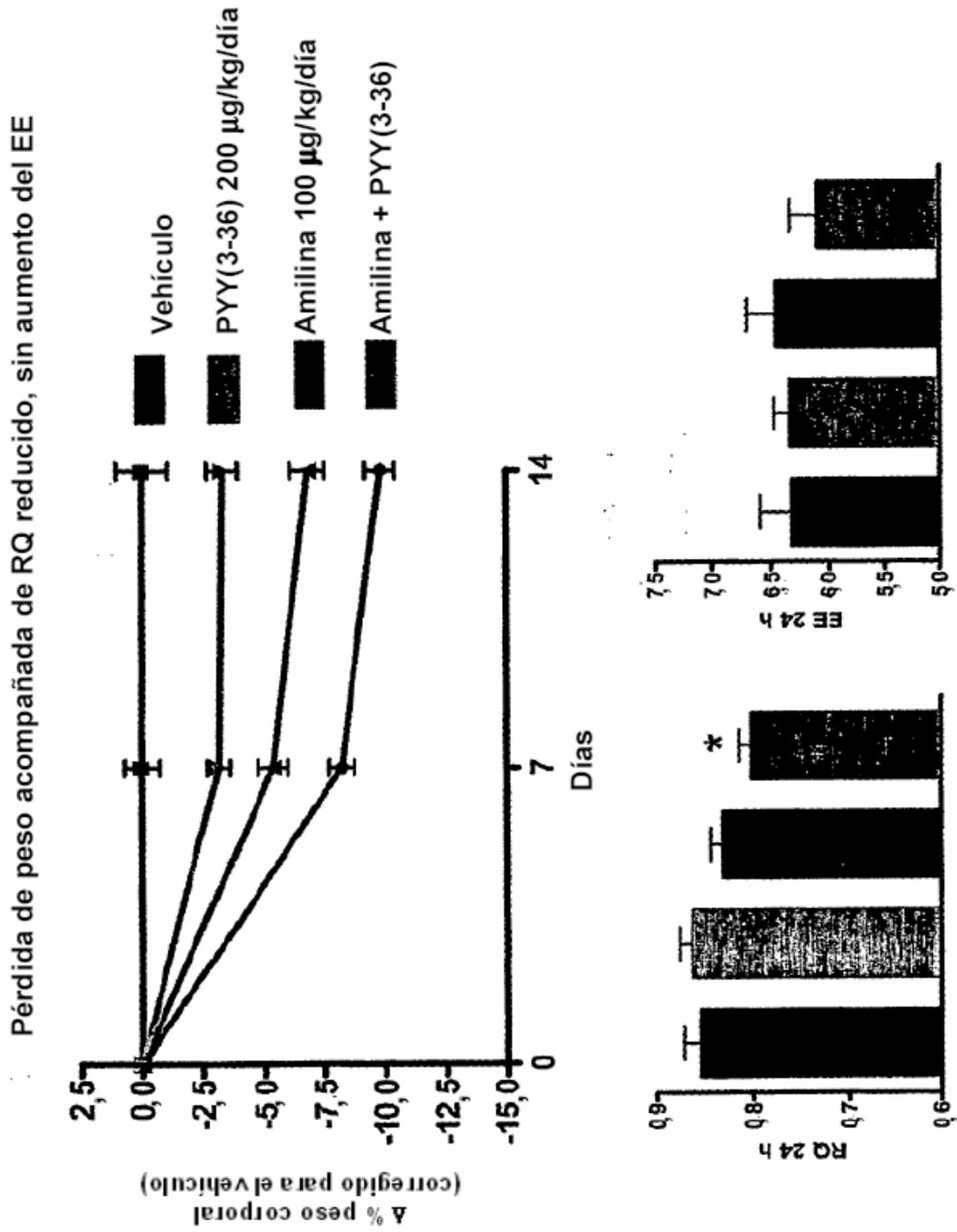


FIG. 35



*p < 0,05 en comparación con los controles de vehículo (de Dunnett)

FIG. 36



*p < 0,05 en comparación con los controles de vehículo (de Dunnett). Calorimetría realizada a 1 semana

FIG. 37

Pérdida de peso acompañada de la reducción de la grasa corporal con ahorro de la masa magra

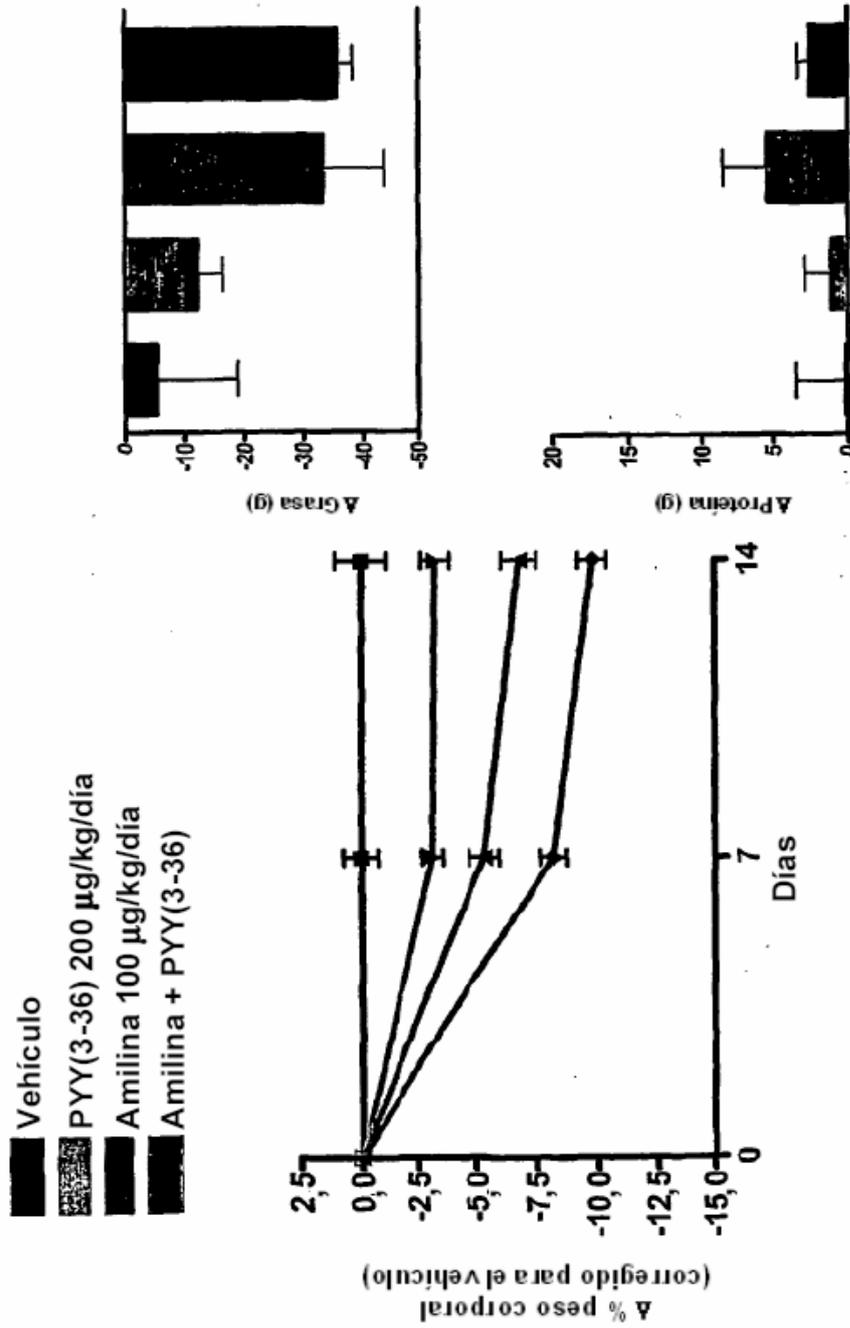


FIG. 38

Polipéptido PPF en plasma humano

Comparación de las tasas de degradación calculadas

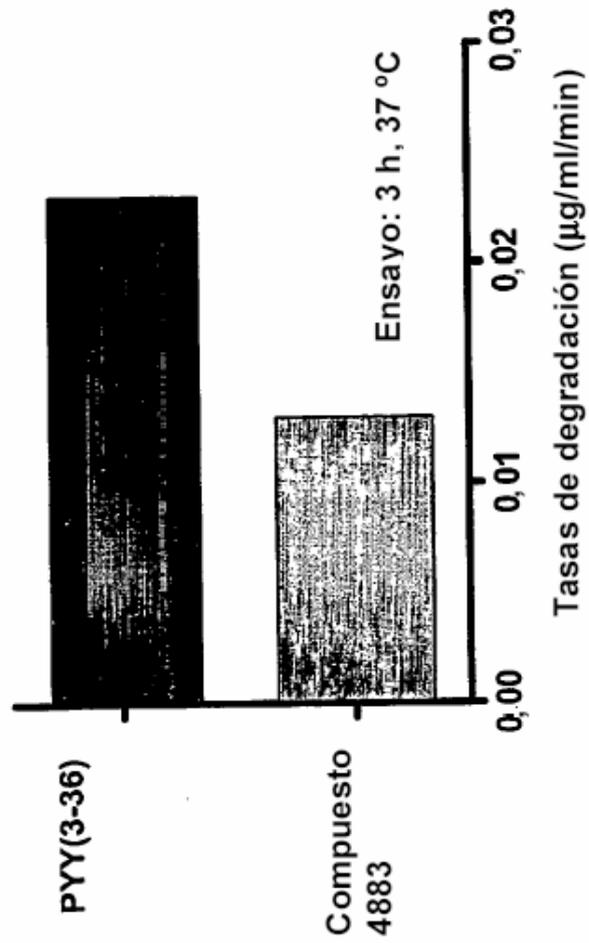
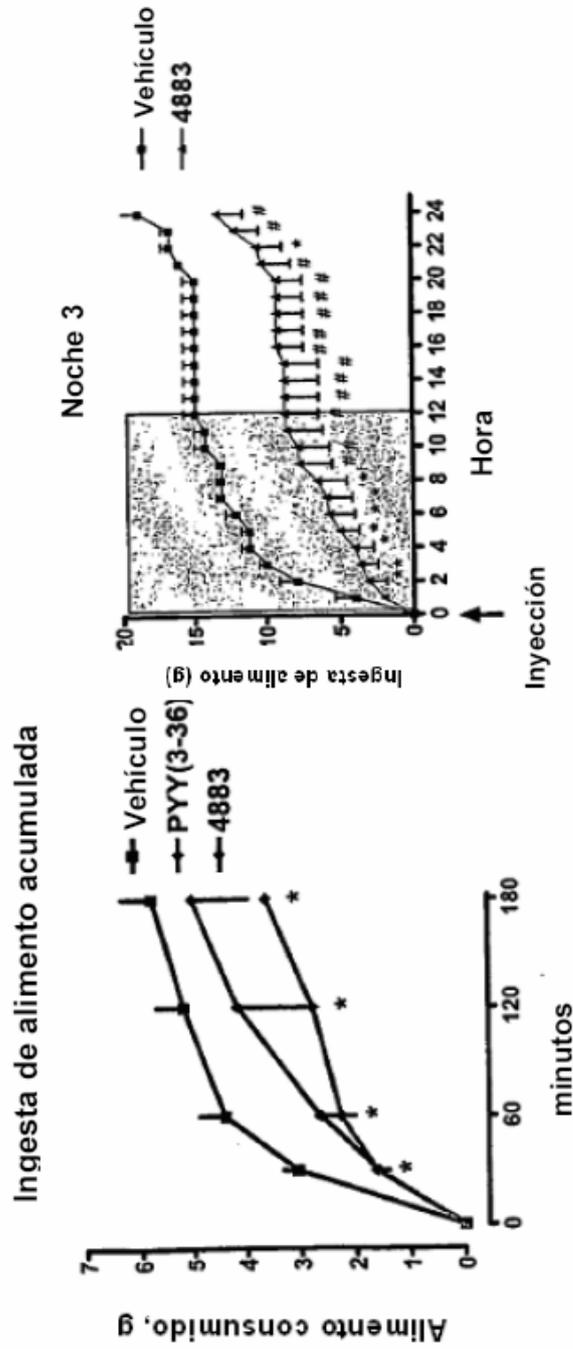


FIG. 39

El Compuesto de polipéptido PPF 4883 es más eficaz que PYY(3-36) en modelos de ingesta de alimento de roedores (agudos)



*P < 0,05; ANOVA frente a Vehículo de HF
N = 4 jaulas; 3 animales/jaula

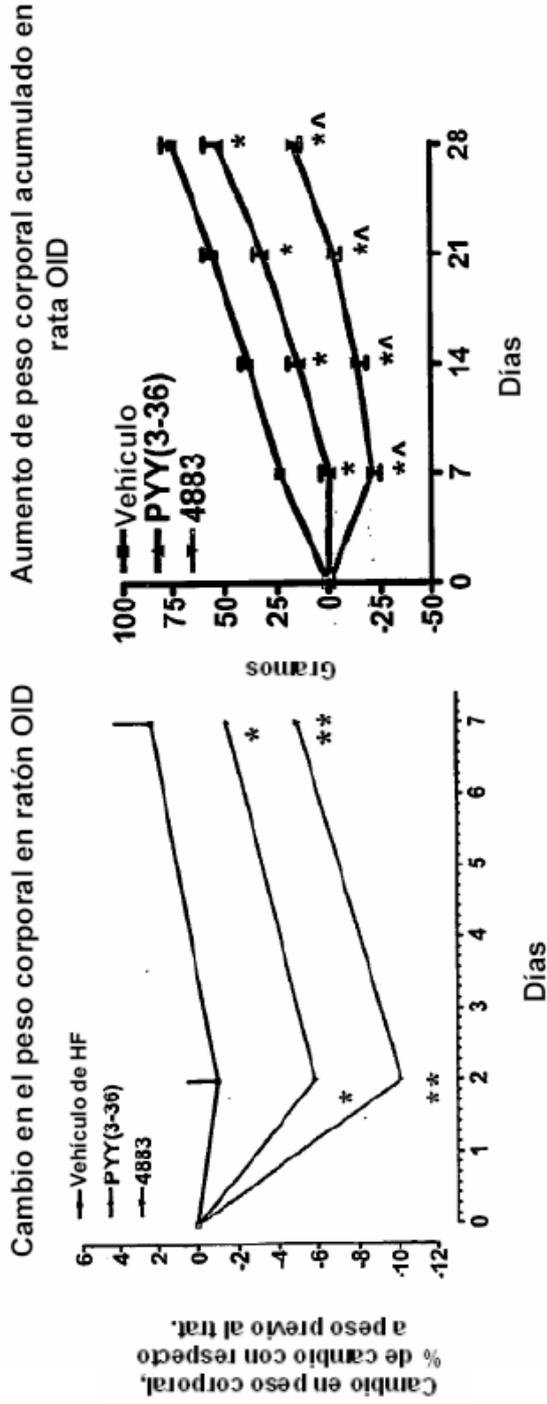
*P < 0,05 en comparación con el vehículo
P < 0,10 en comparación con el vehículo

Ensayo de ingesta de alimento, ratón NIH/Swiss
Dosis: 8 nmol/kg i.p.

Patrón de alimentación, Rata HSD
Dosis: 1 mg/kg i.p.

FIG. 40

El Compuesto de polipéptido PPF 4883 es más eficaz que PYY(3-36) en modelos de roedores OID (crónicos)



% de pérdida de peso corporal en ratón OID, día 7
 PYY(3-36): 3,8
 Compuesto 4883: 7,2

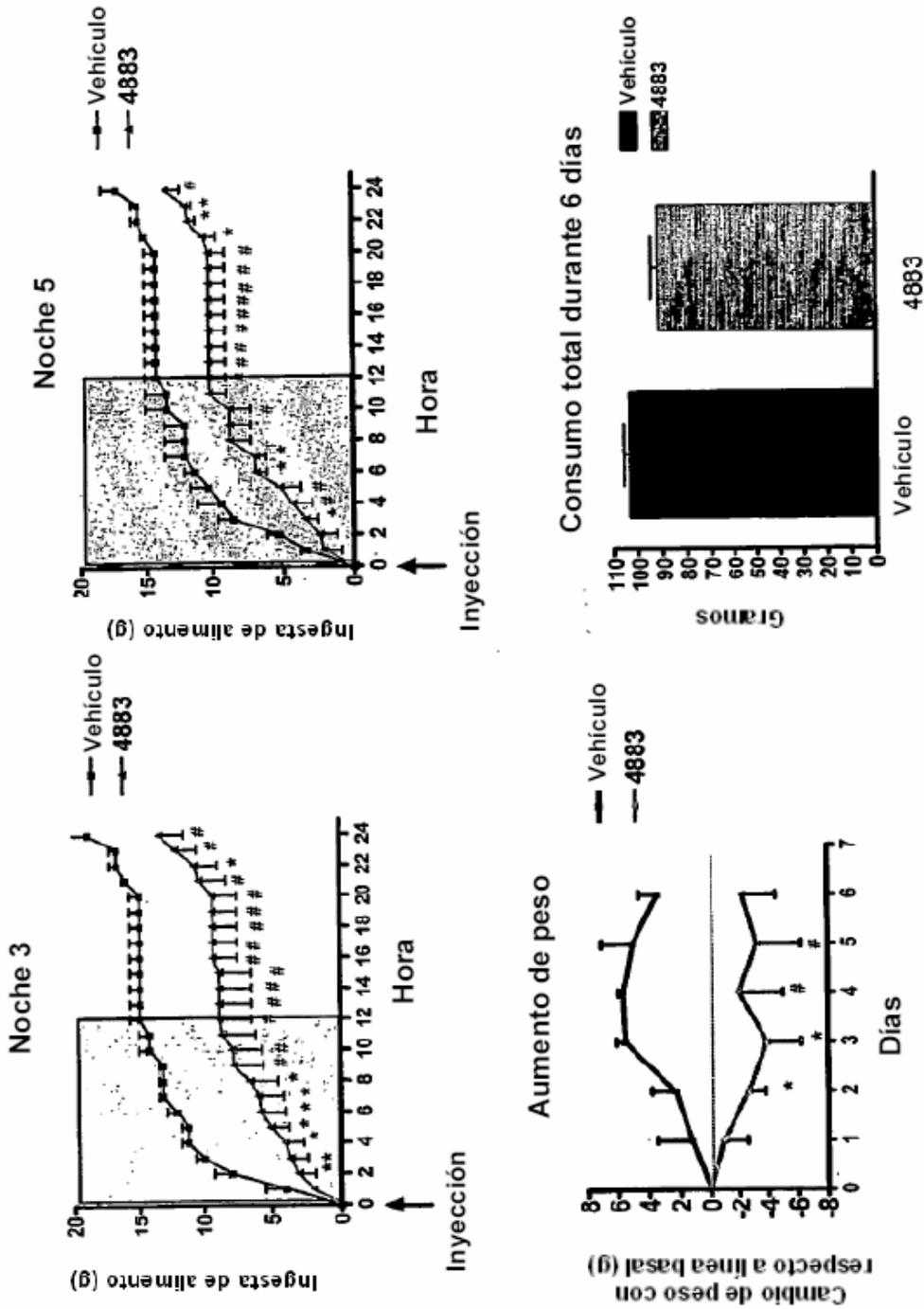
% de pérdida de peso corporal en rata OID, día 28
 PYY(3-36): 4,6
 Compuesto 4883: 12,4

*P < 0,05; en comparación con vehículo
 **P < 0,05 en comparación con vehículo y PYY(3-36)
 Dosis: 75 nmol/kg/día, bomba de infusión s.c.

*P < 0,05; en comparación con vehículo
 **P < 0,05 en comparación con vehículo y PYY(3-36)
 Dosis: 67 nmol/kg/día, bomba de infusión s.c.

FIG. 41

Análisis de patrón alimenticio (Rata):
El Compuesto de polipéptido PPF 4883 es más eficaz que PYY(3-36)



*P < 0,05; #P < 0,1 frente al vehículo.
Dosis: 1 mg/kg i.p.

FIG. 42

Compuesto de polipéptido PPF 4883 en ratas OID:
Cambios en la composición corporal similares a PYY(3-36)

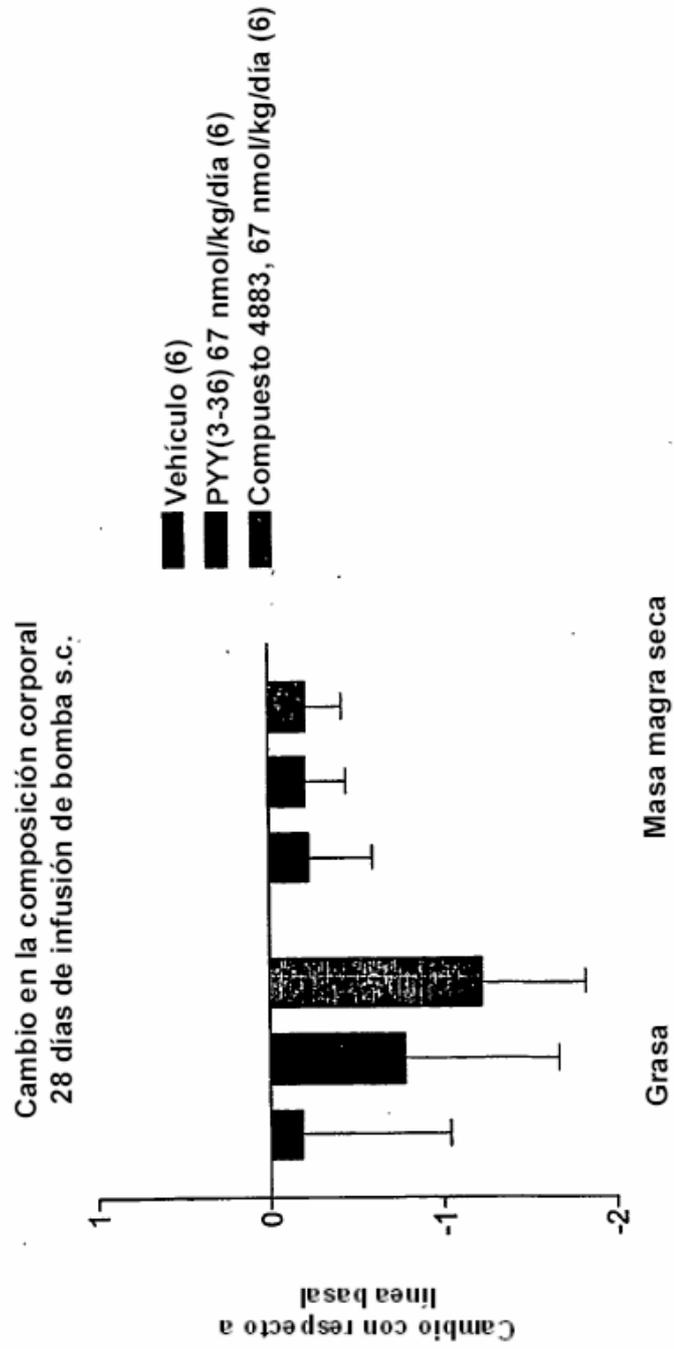
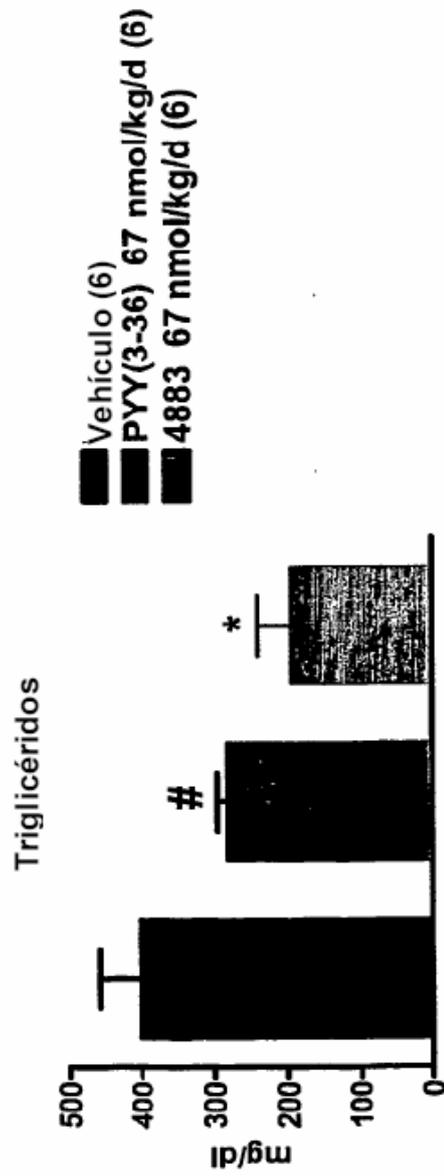


FIG. 43

Compuesto de polipéptido PPF 4883 en ratas OID:
Reducción preferida de triglicéridos



* P < 0,05 con respecto al vehículo

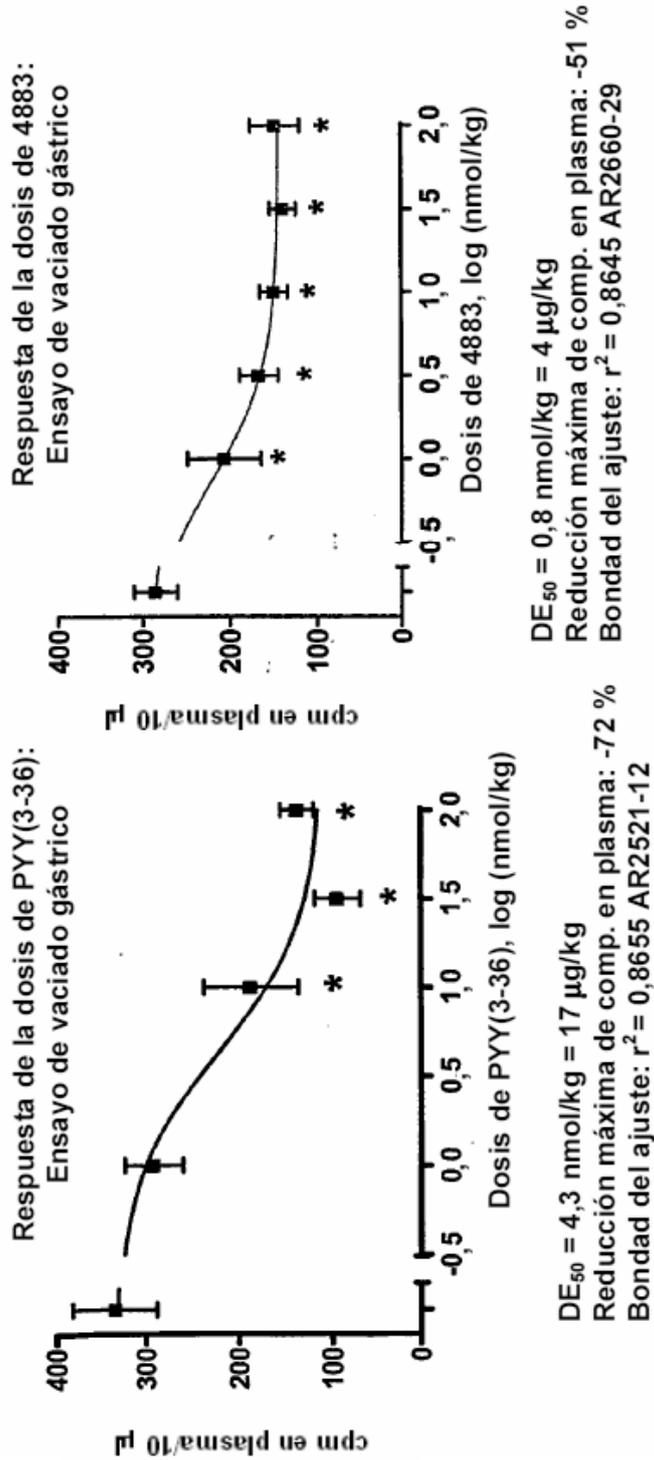
#P < 1,0 con respecto al vehículo

➤ Sin cambios en otros analitos plasmáticos en comparación con PYY(3-36): colesterol, HDL, glucosa, HbA1C

➤ Nivel inferior de amilasa en comparación con PYY(3-36)

FIG. 44

El Compuesto de polipéptido PPF 4883 es más potente que PYY(3-36) para la inhibición del vaciado gástrico



Los puntos representan la media ± DE de 3-8 ratas SD (alimentadas, conscientes). La dosis indicada de péptido se inyectó subcutáneamente en t = 0. La sangre se extrajo 45 min después del análisis de cpm.

FIG. 45

Estudios telemétricos (Rata):
Efecto del Compuesto de polipéptido PPF 4753 sobre la frecuencia cardiaca

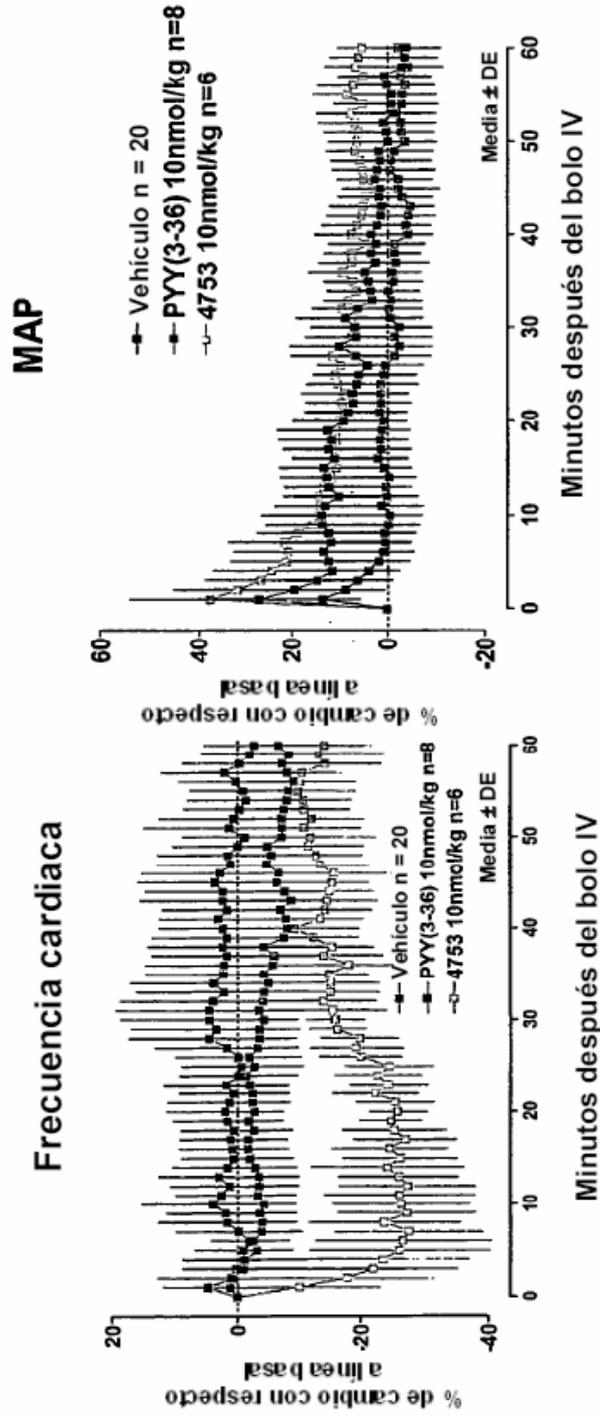


FIG. 46

Estudios telemétricos (Rata):
Efecto del Compuesto de polipéptido PPF 4883 sobre la frecuencia cardiaca

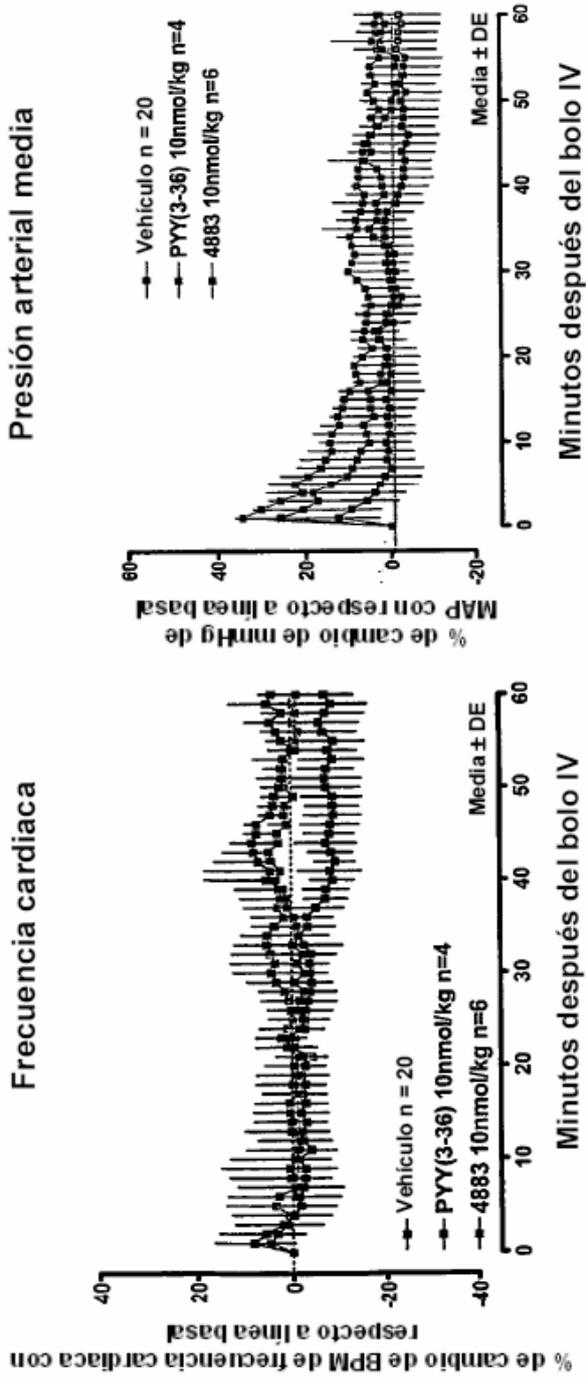
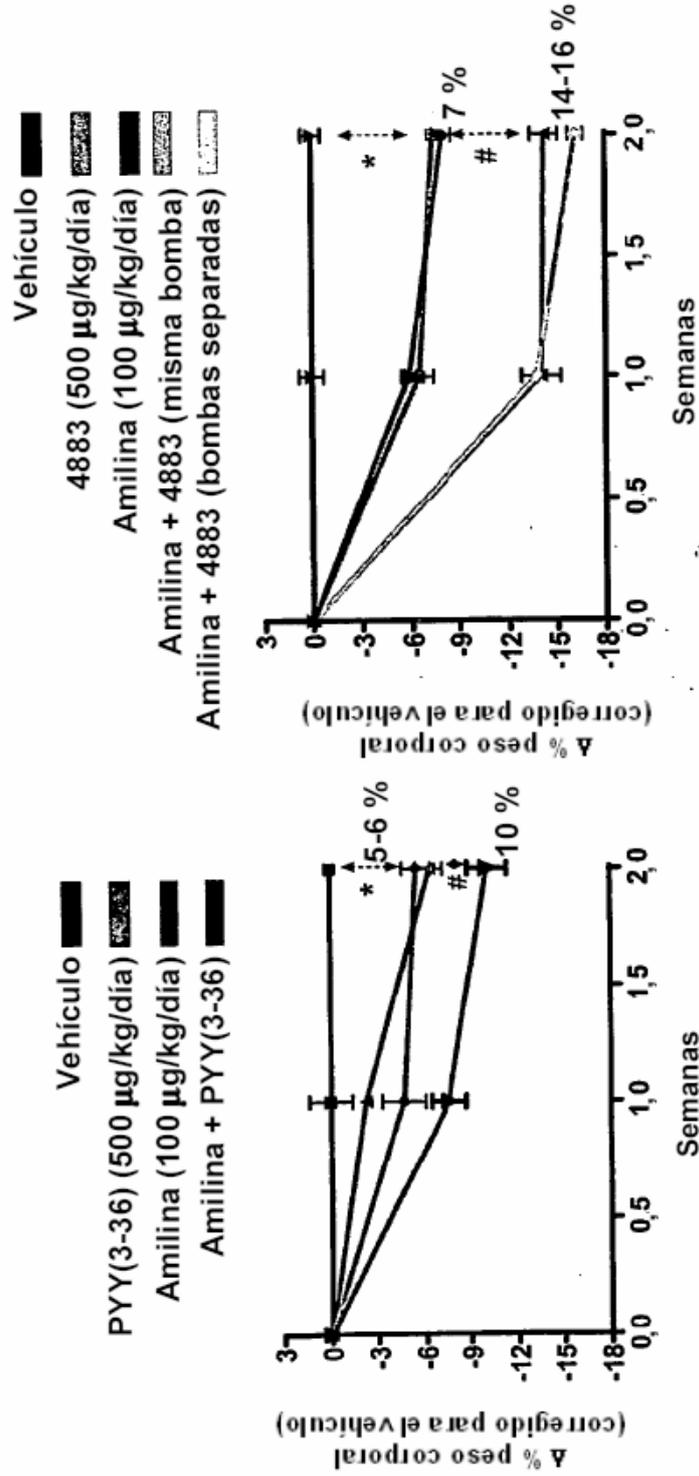


FIG. 47

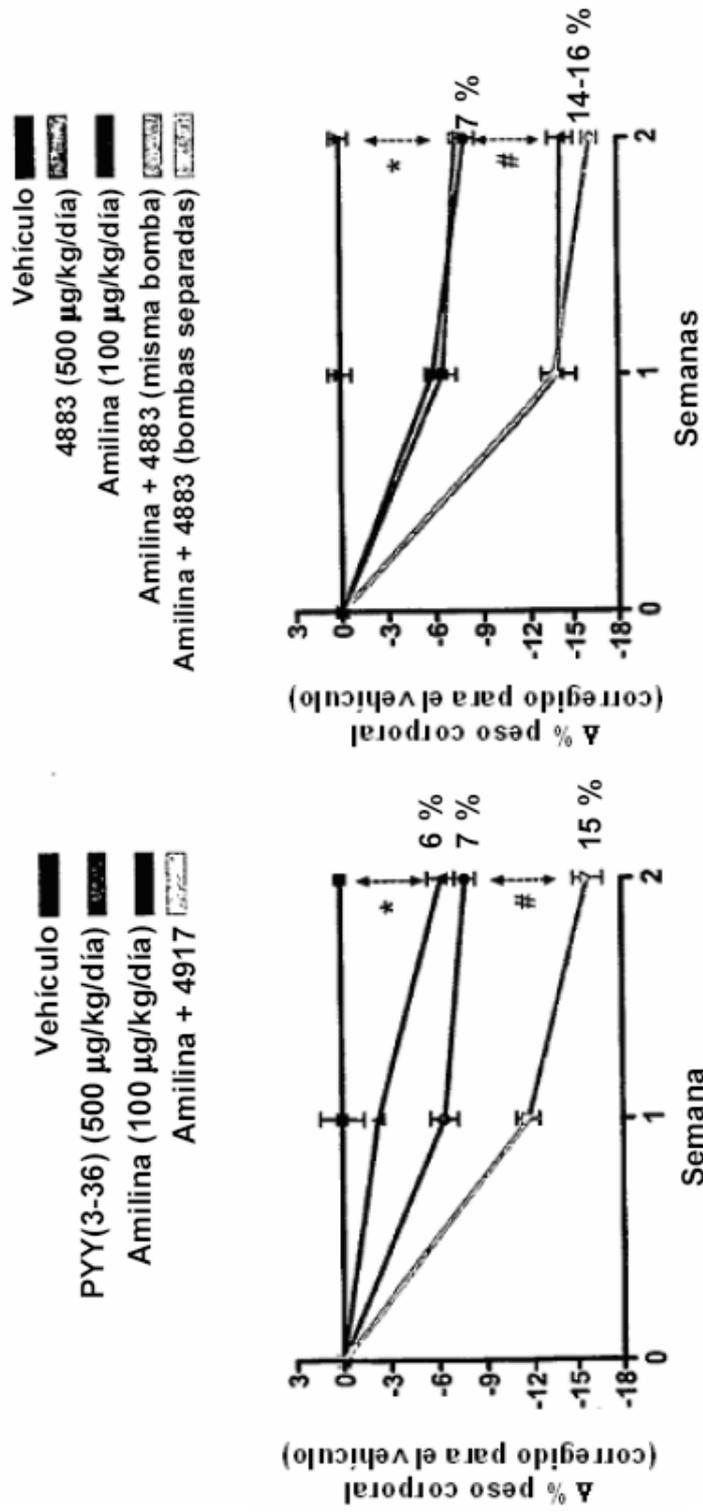
Efecto de la administración conjunta de amilina +
Compuesto 4883 en ratas OID



*P < 0,05 frente a controles de vehículo,
p < 0,05 frente a controles de vehículo o monoterapia
n = 4-5/grupo, ratas con tendencia a OID endogámicas

FIG. 48

Efecto de la administración conjunta de amilina con
Compuesto 4917 o Compuesto 4883 sobre la pérdida de peso



*P < 0,05 frente a controles de vehículo,
p < 0,05 frente a controles de vehículo o monoterapia
n = 4-5/grupo, ratas con tendencia a OID endogámicas

FIG. 49

Efecto de amilina y Compuesto 4917 sobre la composición corporal

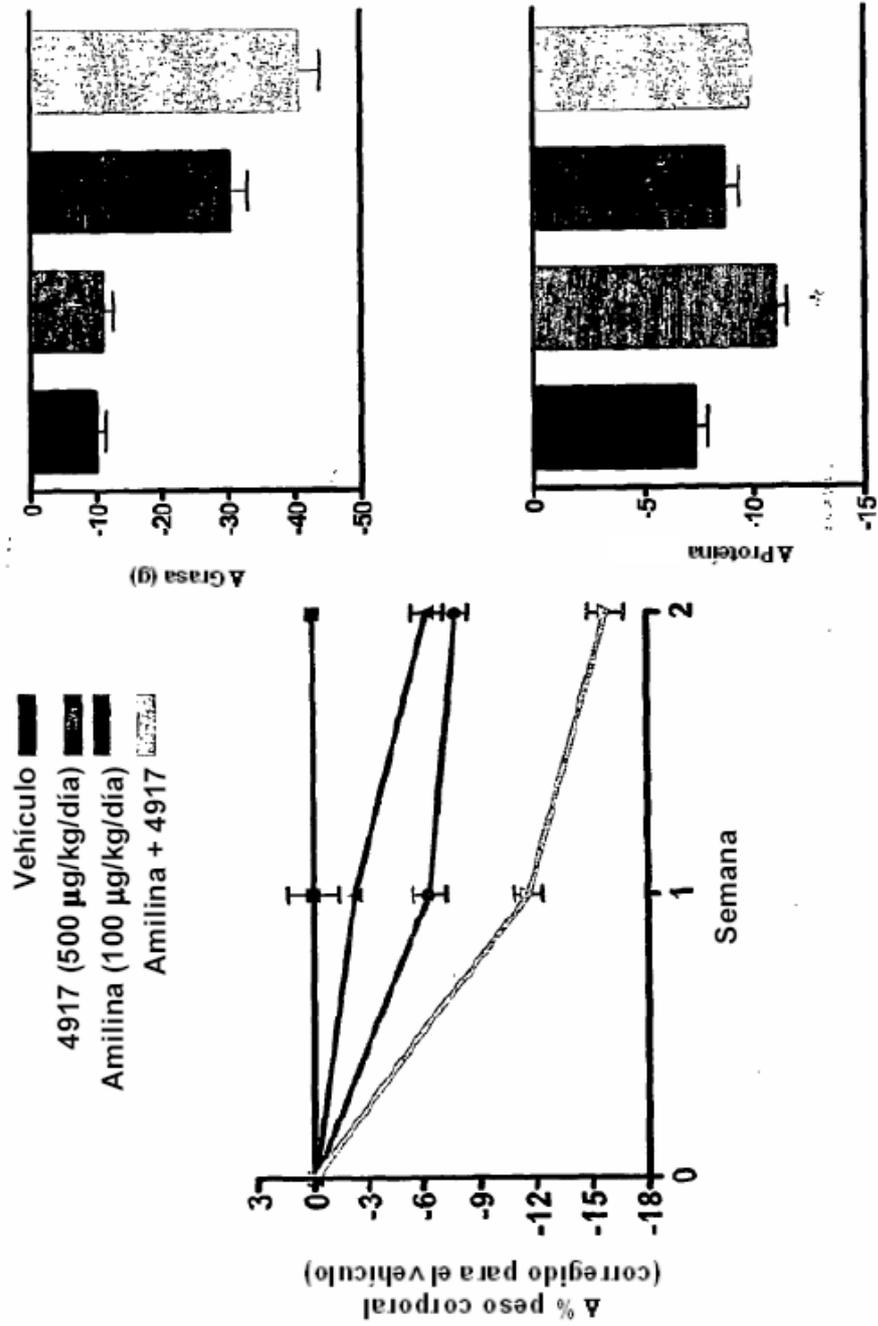


FIG. 50

Efecto de amilina y Compuesto 4883 sobre la composición corporal

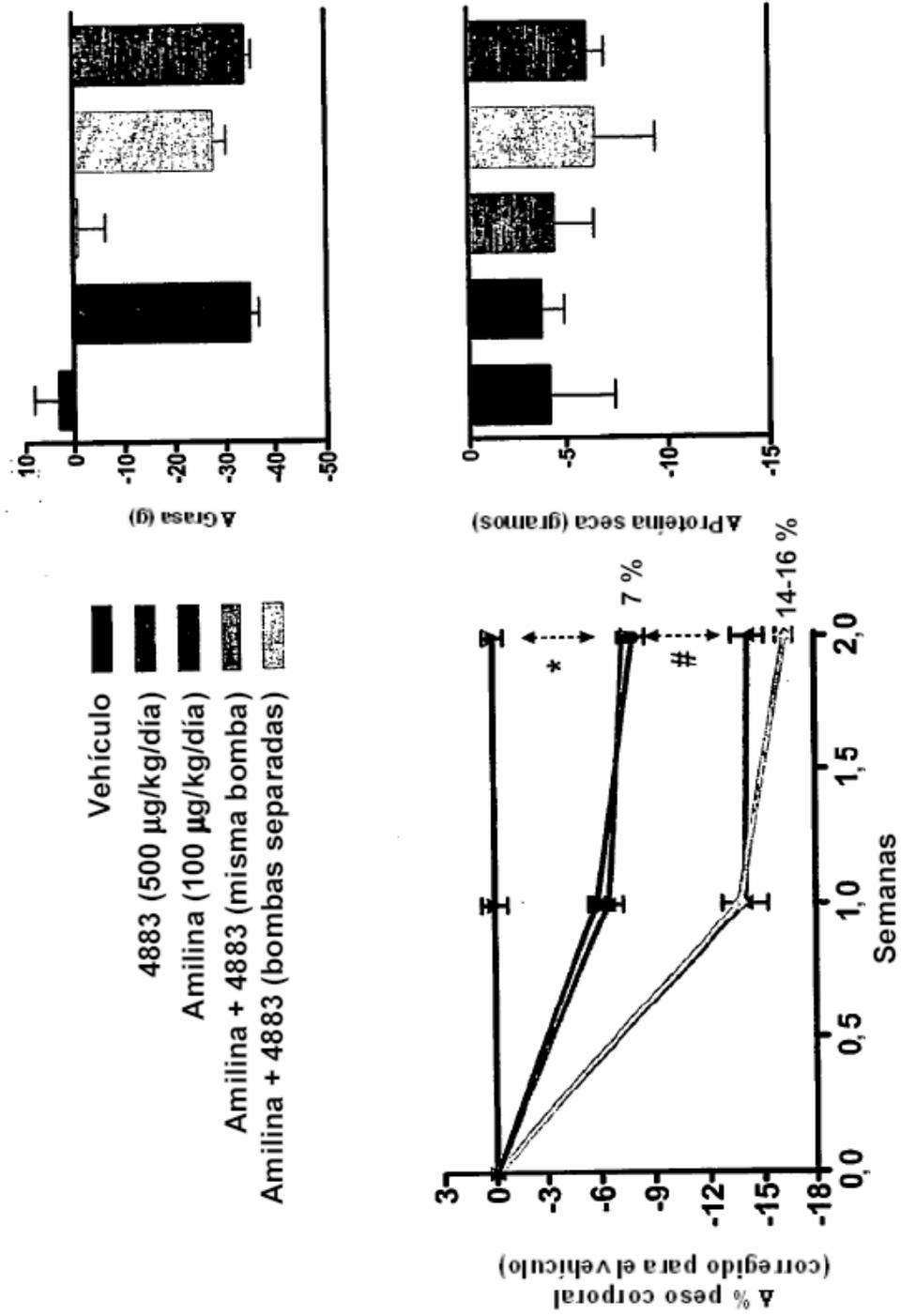
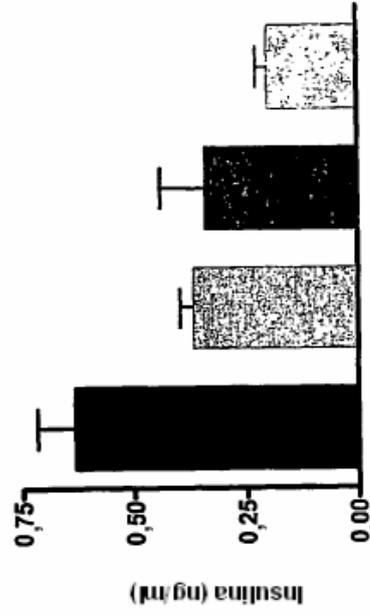


FIG. 51

Efecto de 4917 sobre los niveles de insulina en ayunas

Vehículo
4917 (500 µg/kg/día)
Amlilina (100 µg/kg/día)
Amlilina + 4917



Vehículo
PYY(3-36) (500 µg/kg/día)
Amlilina (100 µg/kg/día)
Amlilina + PYY(3-36)

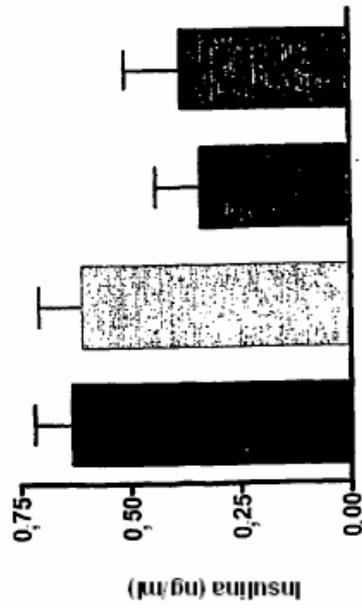
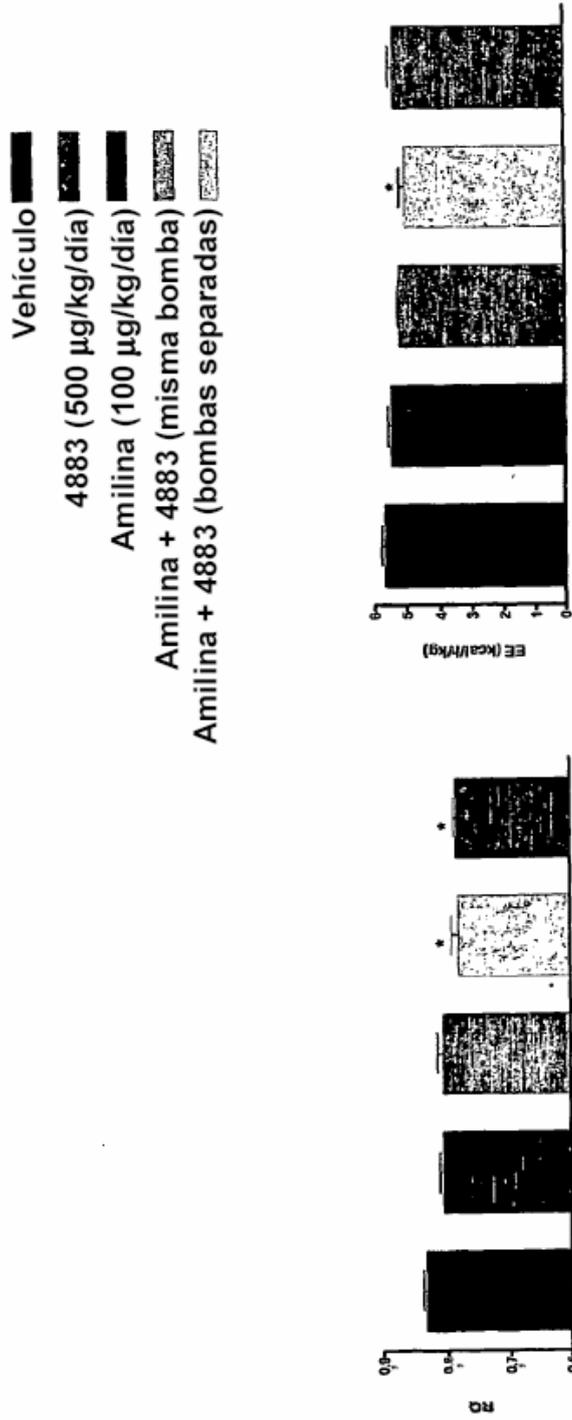


FIG. 52

Efecto de la administración conjunta de amilina y Compuesto 4883 sobre el peso corporal se ve acompañada de reducciones en el RQ y EE



Se realizó una calorimetría indirecta durante la primera semana de tratamiento

Ratas (n = 4-5/grupo) tuvieron acceso a voluntad a la comida

*p < 0,05 frente a controles de vehículo

FIG. 53

Estabilidad de los polipéptidos PPF en plasma humano
 Comparación con las tasas de degradación calculadas

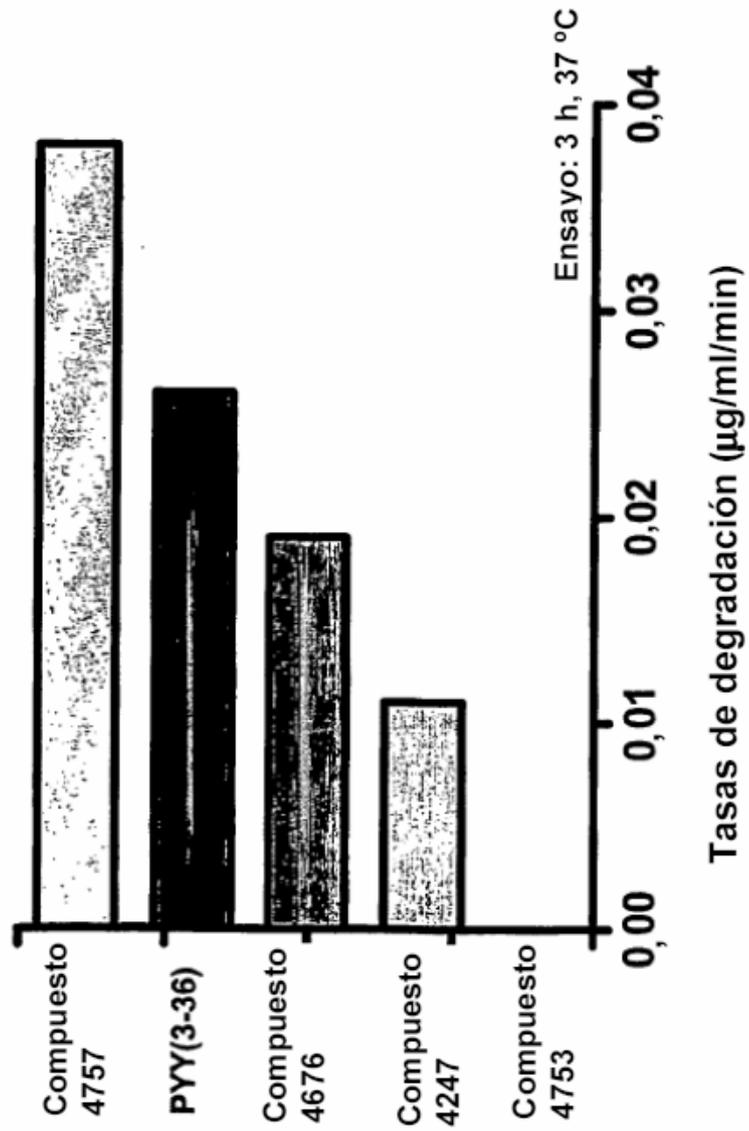


FIG. 54