

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 381**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07K 14/775 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152776**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14769489 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 2996706**

54 Título: **Miméticos de apolipoproteína y usos de los mismos**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782956 P

14.06.2013 US 201361834992 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2020

73 Titular/es:

UAB RESEARCH FOUNDATION (50.0%)

1530 3rd Avenue South

Birmingham, AL 35294-0111, US y

LIPIMETIX DEVELOPMENT, LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

ANANTHARAMAIAH, GATTADAHALLI M. y

GOLDBERG, DENNIS

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 753 381 T3

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

DESCRIPCION

Miméticos de apolipoproteína y usos de los mismos

Esta invención se ha hecho con el apoyo del gobierno bajo el proyecto R01 HL090803 otorgado por el Instituto Nacional de la Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Sector de la técnica

La invención presente está relacionada generalmente con el tratamiento de la arteriosclerosis. En particular, el tratamiento pertenece a un régimen de dosificación específico que incluye un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso que proporciona efectos prolongados terapéuticos incluso después de la retirada del tratamiento.

Estado de la técnica

En los Estados Unidos, la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres. Varios factores causantes están implicados en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares incluyendo la predisposición hereditaria a padecer la enfermedad, el género, el estilo de vida y factores tales como fumar y la dieta, la edad, la hipertensión, y la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia. Varios de estos factores, particularmente la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia (altas concentraciones en sangre de colesterol) proporcionan un factor de riesgo significativo asociado con la arteriosclerosis.

La arteriosclerosis está asociada a una respuesta inflamatoria causada por la acumulación de moléculas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los vasos sanguíneos. Puede ser asintomática durante años. La arteriosclerosis causa endurecimiento y estrechamiento de los vasos sanguíneos. Existen varios tratamientos para la arteriosclerosis, tales como el cambio del estilo de vida, la medicación y procedimientos médicos. Un tratamiento conocido para la arteriosclerosis es el tratamiento con estatinas. Las estatinas han probado reducir el riesgo cardíaco, sin embargo, la retirada de la terapia con estatina anula el efecto protector (Heeschen et al. Circulation.105:1446-1452, 2002).

Un estudio sugirió que la apolipoproteína puede contribuir al retiro del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, con actividad antiinflamatoria y antioxidante, y la modulación de la función vascular, la cual podría estar relacionada con la protección del riesgo de arteriosclerosis y otras enfermedades vasculares. Se ha encontrado que los análogos peptídicos son sumamente efectivos en mimetizar las cualidades positivas de las apolipoproteínas; este péptido inhibía la arteriosclerosis, reducía la inflamación y la oxidación, y mejoraba la función vascular en varios modelos animales, y cuando se sintetiza con el aminoácido-D es biodisponible vía oral (US 2010/286025 A1, Anantharamaiah et al.).

El enfoque actual para el tratamiento de la arteriosclerosis es proporcionar una intervención más temprana y un tratamiento de por vida. Este enfoque es problemático porque requiere identificar pacientes asintomáticos al comienzo de su ciclo de vida y, ya que el riesgo incrementa con la edad, manteniendo la terapia de por vida. Además, las terapias más eficaces actualmente son incapaces de prevenir la mayoría de los eventos cardíacos en todos los pacientes tanto en las intervenciones primarias o en las secundarias. Por tanto, existe una necesidad actual para desarrollar terapias que pueden proporcionar un beneficio rápido reduciendo la arteriosclerosis y que tengan efectos de larga duración sin requerir administración constante. Las composiciones y métodos presentados aquí proporcionan una terapia de arteriosclerosis con efectos terapéuticos exitosos incluso una vez que el tratamiento es retirado.

Objeto de la invención

Se proporcionan regímenes de dosificación que contienen al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso. Se proporcionan también métodos de tratamiento de arteriosclerosis que implican la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un tratamiento de ciclo seguido de una fase de descanso. Los ciclos de tratamiento y las fases de descanso de los regímenes de dosificación y los métodos de tratamiento pueden ser los mismos.

Tanto en los regímenes de dosificación y en los métodos de tratamiento, el tratamiento de ciclo implica la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E que causa un beneficio inmediato reflejado en una disminución de la arteriosclerosis, una disminución en la firmeza de la pared arterial, una disminución de la hipertensión sistólica aislada, una disminución de la inflamación arterial, un aumento de la capacidad antioxidante de la fracción HDL y/o una mejora en la función del miocardio, y que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E. El ciclo de tratamiento puede incluir la administración de una cantidad efectiva del mimético de Apo E una vez a la semana durante cuatro semanas o una vez a la semana durante tres meses. En

algunos casos, el tratamiento de ciclo incluye la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E una vez cada dos semanas hasta 12 semanas.

La fase de descanso es un periodo de tiempo en donde no se administra un mimético de Apo E. La fase de descanso puede durar al menos cuatro semanas. Durante la fase de descanso, se puede administrar otra terapia para combatir la arteriosclerosis distinta del mimético de Apo E. Otra terapia para combatir la arteriosclerosis distinta del mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de disminución de lípidos, tal y como una estatina o un secuestrante del ácido biliar, y/o un terapéutico tal como un inhibidor de PCSK9, un inhibidor de la síntesis de VLDL y/o un inhibidor de CETP.

Tanto el régimen de dosificación y los métodos de tratamientos pueden además incluir un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. El segundo ciclo de tratamiento puede ser administrado después de una fase de descanso de cuatro semanas o uno o más años desde el final del inicio del ciclo de tratamiento.

El mimético de Apo E puede ser hE18A (LRKLRKRLRLDWLKAIFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N° NO: 1).

Las ventajas adicionales de los métodos y composiciones descritos estarán ajustadas en parte en la descripción que sigue, y en parte serán entendidas de la descripción, o puede ser aprendidas en la práctica del método y de las composiciones descritas. Las ventajas de los métodos y composiciones descritos se realizarán y se alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones anexas. Tiene que ser entendido que tanto la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativos y no son restrictivos de la invención tal como se reivindica.

Descripción de las figuras

Las figuras acompañantes, que se incorporan y constituyen una parte de esta especificación, ilustran varios aspectos de los métodos y composiciones presentados aquí y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de los métodos y composiciones descritos.

Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran el diseño de mR18L. A) 18L; B) m18L; y C) mR18L.

La Figura 2 es un diagrama esquemático del protocolo experimental usado en un ratón nulo en Apo E.

Las Figuras 3A y 3B muestran la cantidad de colesterol en el plasma (mg/dl). A) Gráfico de barras que muestra el colesterol en el plasma después de seis semanas de dieta occidental en comparación con el colesterol en el plasma después de dos semanas de alimentación después de las seis semanas de dieta occidental. B) Gráfico de líneas que refleja el colesterol en el plasma durante un periodo de 30 días de tratamiento con mR18L, hE18A o control.

La Figura 4 es un gráfico de barras de los triglicéridos en el plasma (mg/dl) frente a diferentes tratamientos (suero, mR18L o hE18A).

Las Figuras 5A y 5B representan gráficos de barras de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y paraoxonasa (PON) frente a los diferentes tratamientos, respectivamente.

Las Figuras 6A y 6B muestran una combinación de un gráfico de líneas que refleja la absorbancia en diferentes eluciones y geles poliacrilamida teñidos para mostrar la actividad PON-1 en las fracciones HDL (29-32). A) Control tratado; B) Ac-hE18A-NH₂ tratado. Las fracciones de lipoproteínas de colesterol en el plasma fueron analizadas por el método de CLiP. Las líneas sólidas muestran el contenido del colesterol de varias fracciones de lipoproteínas, representadas como líneas discontinuas.

La Figura 7 es un gráfico de líneas que muestra los niveles de colesterol en el plasma (mg/dl) en un periodo de 60 días. El péptido fue administrado durante los 30 primeros días. El punto final de tiempo es de cuatro semanas después del final del tratamiento con suero, mR18L o hE18A. Los niveles de colesterol en todos los grupos del tratamiento fueron los mismos al final del estudio.

Las Figuras 8A y 8B representan gráficos de barras de la actividad PON frente a los diferentes tratamientos y ROS frente a los diferentes tratamientos, respectivamente. Las muestras fueron de cuatro semanas después del tratamiento.

Las Figuras 9A y 9B muestran que se redujeron las lesiones aórticas en ratones tratados con hE18A incluso después de retirar el tratamiento durante cuatro semanas. A) Los gráficos de barras muestran el porcentaje del área de lesión frente a los diferentes tratamientos. B) Muestras de tejido teñidas que muestran el área de lesión de frente.

La Figura 10 muestra que las lesiones en el seno aórtico eran reducidas en el ratón tratado con hE18A incluso después del retiro del tratamiento durante cuatro semanas. mR18L no tuvo efecto sobre las lesiones en el seno aórtico en el estudio de terminación.

La Figura 11 muestra una tendencia hacia una disminución de la cobertura de los macrófagos en el seno aórtico de los ratones tratados con hE18A, en relación a otros grupos de tratamiento, en el estudio de terminación.

5 La Figura 12 es un diagrama esquemático del estudio diseñado utilizado en el ratón Apo E -/-.

Las Figuras 13A y 13B corresponden a gráficos que reflejan los niveles de lípidos en el plasma después del tratamiento con un control o con un mimético de Apo E. A) colesterol; B) triglicéridos. Cada gráfico muestra los niveles de lípidos después de que el tratamiento haya sido retirado durante cuatro semanas (control y hE18A) y los niveles de lípidos inmediatamente después de cuatro semanas de tratamiento (control Term. 1 y hE18A Term.1).

La Figura 14 es un gráfico de barras que ilustra el éster de colesterol en el hígado y el colesterol libre.

15 La Figura 15 es un diagrama de la aorta que ilustra las regiones que fueron analizadas respecto a placas o lesiones.

La Figura 16 es un diagrama de barras del porcentaje de placa en la aorta para los diferentes tratamientos. El "Term 1" representa los resultados después de las cuatro semanas iniciales de tratamiento. El "Term 2" representa los resultados después de que el tratamiento haya sido retirado durante cuatro semanas.

20 La Figura 17 es un gráfico de barras que ilustra el área de la placa en el arco aórtico en la semana 5 y en la semana 8.

Las Figuras 18A y 18B corresponden a gráficos que reflejan el área diastólica (A) y la sistólica (B).

25 Descripción detallada de la invención

Los métodos y composiciones presentados pueden ser entendidos más fácilmente en referencia a los aspectos particulares de la siguiente descripción detallada y a los ejemplos incluidos en ella y a las Figuras y sus descripciones previas y sucesivas.

30 Tiene que ser entendido que los métodos y composiciones presentados no se limitan a métodos específicos sintéticos, a técnicas analíticas específicas, o a reactivos particulares a menos que se especifique de otra manera, y, como tal, pueden variar. Tiene que ser entendido que la terminología usada aquí pretende describir únicamente aspectos particulares y no pretende ser limitante.

35 A. Definiciones

La terminología usada aquí pretende describir únicamente aspectos particulares y no pretende ser limitante.

40 Tal y como se usa en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una", y "el" pueden incluir referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye mezclas de compuestos, la referencia a "un transportador farmacéutico" incluye mezcla de dos o más transportadores, y similares.

45 Los intervalos pueden expresarse aquí a partir de "alrededor" de un valor particular, y/o a "alrededor" de otro valor particular. El término "alrededor" se usa aquí para significar aproximadamente, en la región de, en torno a, o alrededor de. Cuando el término "alrededor" se usa junto con un intervalo numérico, ese intervalo se modifica extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "alrededor" se usa aquí para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una varianza del 20%. Cuando se expresa un determinado intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o a otro valor en particular. Similarmente, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "alrededor", se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos en relación al otro punto final, e independientes del otro punto final.

55 Tal y como se usa aquí, el término "secuencia de aminoácido" se refiere a una lista de abreviaciones, letras, caracteres y palabras representando a los residuos de los aminoácidos. Las abreviaciones de los aminoácidos usadas aquí son códigos convencionales de una letra para los aminoácidos y se expresan como sigue: A, alanina, C, cisteína, D, ácido aspártico, E, ácido glutámico; F, fenilalanina, G, glicina; H histidina; I isoleucina; K, lisina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptófano; Y, tirosina.

65 Tal y como se usa aquí, el término "mimético de Apo E" es intercambiable con péptido que mimetiza la apolipoproteína-E. Los miméticos de Apo E son péptidos que están relacionados a, característicos de, o mimetizadores de Apo E. Los miméticos de Apo E incluyen péptidos de Apo E (es decir péptidos derivados de Apo E en toda su longitud).

“Régimen de dosificación” tal y como se usa aquí se refiere al menos a un ciclo de tratamiento seguido de al menos una fase de descanso. Un régimen de dosificación puede incluir más de un ciclo de tratamiento y más de una fase de descanso. Por ejemplo, un régimen de dosificación puede ser un ciclo de tratamiento de tres meses seguido de una fase de descanso de un año. Otro ejemplo puede ser un ciclo de tratamiento de seis meses seguido de una fase de descanso de seis meses y luego un ciclo de tratamiento de tres meses seguido de una fase de descanso de un año.

Tal y como se usa aquí, el término “ciclo de tratamiento” se refiere a la administración de miméticos de Apo E durante un periodo de tiempo establecido. Un ciclo de tratamiento incluye un amplio intervalo de dosis de miméticos de Apo E así como diferentes periodos de tiempo de administración de los miméticos de Apo E. Por ejemplo, un ciclo de tratamiento puede ser un periodo de tres meses en donde un mimético de Apo E es administrado dos veces por semana durante un periodo de tres meses.

“Dosis” o “dosificación” tal y como se usa aquí se refiere a una cantidad específica de un agente terapéutico, tal como un mimético de Apo E, que se toma en tiempos específicos.

Tal y como se usa aquí, “cantidad efectiva” viene a significar una cantidad suficiente de la composición o del mimético de Apo E que proporciona el efecto deseado. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un mimético de Apo E puede ser una cantidad que proporciona un efecto terapéutico y proporciona efectos terapéuticos prolongados después de retirar el tratamiento. Una cantidad efectiva de un mimético de Apo E es una cantidad que es capaz de causar un beneficio que se refleja en una disminución en la arteriosclerosis, una disminución en la rigidez de la pared arterial, una disminución en la hipertensión aislada sistólica, un decrecimiento en la inflamación arterial, un aumento en la capacidad antioxidante de la fracción HDL y/o una mejora en la función miocárdica, así como una cantidad que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de las especies, de la edad, y en general de la condición del sujeto, la severidad de la enfermedad (o el defecto genético subyacente) que está siendo tratado, el compuesto particular usado, su modo de administración, y similares. Por tanto, no es posible especificar una “cantidad efectiva” exacta. Sin embargo, una “cantidad efectiva” adecuada puede ser determinada por una persona experta en la materia utilizando únicamente experimentación de rutina.

Tal y como se usa aquí, “efecto terapéutico prolongado” es un efecto terapéutico que persiste después de que el agente terapéutico haya sido retirado. Por ejemplo, el efecto terapéutico prolongado se mantiene incluso después de que la disminución aguda del efecto del colesterol se haya terminado.

“Fase de descanso” tal y como se usa aquí se refiere a un periodo de tiempo en el que no se administra un mimético de Apo E.

Una carga arteriosclerótica tal y como se usa aquí es la cantidad de arteriosclerosis en las arterias de un paciente. Esto puede incluir las arterias coronarias, carótidas, periféricas y otras arterias. Los ateromas pueden ser lesiones complejas con un musculo liso y una capa fibrosa que contiene colágeno, áreas de calcificación, cristales de colesterol y macrófagos cargados de colesterol (células espumosas) y/o lesiones menos complejas y lesiones más inestables con menos calcificación y una capa fibrosa más delgada, y más células espumosas y colesterol (lesiones inestables). Las lesiones inestables pueden entrometerse dentro de la arteria del lumen o expandirse lejos de la arteria del lumen.

“Péptido” tal y como se usa aquí se refiere a cualquier péptido, oligopéptido, polipéptido, producto génico, producto de expresión, o proteína. Un péptido está compuesto por aminoácidos consecutivos. El término “péptido” abarca moléculas naturales o sintéticas.

La palabra “o” tal y como se usa aquí significa cualquier miembro de una lista particular y además incluye cualquier combinación de los miembros de esa lista.

Tal y como se usa aquí, “orientación al revés”, “orientación inversa”, “análogo inverso” o “secuencia inversa” se refiere a un péptido, o a una porción del péptido, que tiene una secuencia inversa de aminoácido comparada a un péptido que no se ha orientado inversamente (es decir, la secuencia original se lee (o se escribe) desde la derecha a la izquierda). Por ejemplo, si un péptido tiene una secuencia de aminoácidos ABCDE, su análogo inverso o un péptido teniendo su secuencia inversa es como sigue: EDCBA. En un péptido de dominio dual, por ejemplo, Ac-hE-18A-NH₂, la secuencia hE se lee de derecha a izquierda o la secuencia 18A se lee de derecha a izquierda. Un análogo inverso de LRKLRLRLR-DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°: 1) puede ser RLLRKLRLRDLWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:2) o LRKLRLRLRFAEKLKEAVKDYFAKALWD (ID SEQ N°:3).

Tal y como se usa aquí un “péptido de dominio dual”, un “péptido sintético de dominio dual”, o un “péptido de dominio dual que mimetiza la Apo E” viene a significar un péptido compuesto por una asociación lípido-péptido/dominio y un receptor de unión al péptido/dominio.

Tal y como se usa aquí “un péptido de dominio único”, un “péptido sintético de dominio único”, o un “péptido de único dominio que mimetiza ApoE” viene a significar un péptido compuesto por una asociación lípido-péptido/dominio y un receptor de unión al péptido/dominio, pero no a ambos.

Tal y como se usa aquí, “dominio de intercambio”, “dominio intercambiado”, o péptido “intercambiado” viene a significar que la asociación péptido-lípido esta covalentemente unida al dominio de unión al receptor de apolipoproteína E de manera que la asociación péptido-lípido se encuentra en el extremo N-terminal del péptido sintético que mimetiza la apolipoproteína E. Por ejemplo, el péptido 18A-hE es un ejemplo de un dominio de péptido intercambiado.

Tal y como se usa aquí, “alterado” “versión alterada”, o “péptido alterado” viene a significar que la composición de la secuencia de aminoácidos es la misma que la de un péptido no mezclado, sin embargo, la secuencia de los aminoácidos se altera, lo que hace que el péptido sea incapaz de formar ni si quiera una hélice α -anfipática o no posea las propiedades de la asociación de lípido (o la asociación HSPG). Sin embargo, en algunos casos, tal como se describe en esta invención, el péptido alterado es capaz de formar una estructura de hélice diferente, tal como una hélice- π . Por ejemplo, si un péptido tiene una secuencia de aminoácidos ABCDE, la versión alterada del péptido podría tener la secuencia de aminoácidos DEABC. Los péptidos alterados se denotan comúnmente con una “Sc” previo a la porción del péptido que esta alterada. Por ejemplo, Sc-hE-18A denota que la porción hE del péptido esta alterada.

Tal y como se usa aquí, “muestra” que se analiza tal y como se describe aquí viene a significar un animal; o un tejido o un órgano de un animal; una célula (tanto dentro de un sujeto, tomada directamente del sujeto, o una célula que estaba en un cultivo o una célula de un cultivo de una línea celular); un lisado de células (o fracción de lisado) o un extracto de células; o una solución que contiene una o más moléculas derivadas de una célula o material celular (por ejemplo, un polipéptido o un ácido nucleico). Una muestra puede además ser cualquier fluido del cuerpo o excreción que contiene células o componentes celulares (por ejemplo, sin estar limitado a, sangre, orina, heces, saliva, lagrimas, bilis).

Tal y como se usa aquí, “sujeto” se refiere al objetivo de la administración, por ejemplo, un animal. Por tanto, el sujeto de los métodos presentados aquí puede ser un vertebrado, tal como un mamífero. Por ejemplo, el sujeto puede ser un humano. El termino no denota una edad o sexo particular. Sujeto puede ser usado de manera intercambiable con “individuo” o “paciente”.

Tal y como se usa aquí, “modular” viene a significar alterar, mediante aumento o disminución.

Tal y como se usa aquí “dominio E de unión de lípidos” y “asociación lípido-péptido” se usan de manera intercambiable. Tal y como se usa aquí, ambos términos pueden significar el dominio de unión lipídico de apolipoproteína E.

Tal y como se usa aquí, “polipéptido aislado” o “polipéptido purificado” viene a significar un polipéptido (o un fragmento del mismo) que está aislado de manera sustancial de los materiales con los que el polipéptido suele encontrarse asociado en la naturaleza normalmente. Los polipéptidos de la invención, o los fragmentos del mismo, se pueden obtener, por ejemplo, mediante extracción de una fuente natural (por ejemplo, una célula de mamíferos), mediante expresión de una recombinación de ácidos nucleicos que codifican el polipéptido (por ejemplo, en una célula o en sistema de traducción sin células), o sintetizando químicamente el polipéptido. Además, los fragmentos de polipéptidos se pueden obtener mediante cualquiera de estos métodos, o cortando proteínas de longitud completa y/o polipéptidos.

Tal y como se usa aquí, “tratar” viene a significar administrar una de las composiciones presentadas aquí a un sujeto, tal como a un humano o a otro mamífero (por ejemplo, un modelo animal) que tiene arteriosclerosis para prevenir o retrasar un empeoramiento de los efectos de la enfermedad o condición, o revertir parcial o completamente los efectos de la enfermedad.

Tal y como se usa aquí, “prevenir” viene a significar minimizar la oportunidad de que un sujeto con una mayor susceptibilidad a desarrollar arteriosclerosis desarrolle arteriosclerosis.

Tal y como se usa aquí, “lipoproteína” o “lipoproteínas” viene a significar una organización bioquímica que contiene proteínas y lípidos. Los lípidos o sus derivados pueden estar unidos covalentemente o no a las proteínas. Muchas enzimas, transportadores, proteínas estructurales, antígenos, adhesinas, y toxinas son lipoproteínas. Algunos ejemplos incluyen las lipoproteínas de la sangre de alta y baja densidad, las proteínas transmembrana de la mitocondria y el cloroplasto, y las lipoproteínas bacterianas.

Tal y como se usa aquí, “lipoproteína de alta densidad” (HDL) viene a significar una clase de lipoproteínas, que varían de alguna manera en su tamaño (8-11 nm en diámetro), que pueden transportar colesterol. El colesterol HDL es colesterol que está asociado con HDLs. Alrededor de una cuarta a una tercera parte del colesterol en sangre es

transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL). El colesterol HDL es conocido como el colesterol “bueno”, ya que los niveles de HDL parecen proteger contra un ataque al corazón. Los niveles bajos de HDL (menos del 40 mg/dL en hombres y menos del 50 mg/dL en mujeres) además aumentan el riesgo de enfermedades del corazón. Los expertos médicos creen que el HDL tiende a transportar el colesterol lejos de las arterias y de regreso al hígado, en donde es transmitido por el cuerpo. Algunos expertos creen que el HDL retira el exceso de colesterol desde la placa arterial, por tanto, ralentiza su acumulación.

Tal y como se usa aquí, “lipoproteínas de muy baja densidad” (VLDL) viene a significar una subclase de lipoproteínas. Se ensamblan en el hígado a partir del colesterol y las apolipoproteínas. En el flujo sanguíneo, se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las partículas VLDL tienen un diámetro de 30-80 nm. Las VLDL transportan los productos endógenos donde los quilomicrones transportan productos exógenos (a través de la dieta).

Tal y como se usa aquí, “una lipoproteína de baja densidad” o “LDL” viene a significar una lipoproteína que varía en tamaño (aproximadamente 22 nm) y que puede contener un número cambiante de triglicéridos y esteres de colesterol que en realidad tienen una distribución de masa y tamaño. Cada partícula nativa de LDL contiene una molécula de apolipoproteína B-100 (Apo B-100, una proteína con 4536 residuos de aminoácidos) y un cubrimiento de fosfolípidos que rodea los triglicéridos y los esteres de colesterol, manteniéndolos solubles en el entorno acuoso. LDL comúnmente se refiere al colesterol malo. LDL colesterol es el colesterol que está asociado con LDLs. Si en la sangre circula demasiado colesterol LDL, se puede acumular lentamente en las paredes internas de las arterias que alimentan el corazón y el cerebro. Junto con otras sustancias, puede formar una placa, un depósito grueso y duro que puede estrechar las arterias y hacerlas menos flexibles. Esta es la condición conocida como arteriosclerosis. Si se forma un coágulo y bloquea una arteria estrechada, entonces se puede producir un ataque al corazón o un infarto.

El colesterol no se puede disolver en la sangre. Tiene que ser transportado a y desde las células mediante transportadores llamados lipoproteínas. LDS y HDLs junto con las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) y el colesterol Lp(a), conforman su recuento de colesterol total, el cual se pueden determinar a través de un análisis de sangre.

La frase “ácido nucleico” tal y como se usa aquí se refiere a un oligonucleótido o polinucleótido natural o sintético, ya sea al ADN o ARN o a un híbrido ADN-ARN, monocatenario o bicatenario, directo o antisentido, que es capaz de hibridarse a un ácido nucleico complementario mediante el emparejamiento de bases de Watson-Crick. Los ácidos nucleicos de la invención pueden además incluir análogos de nucleótidos (por ejemplo, BrdU), y enlaces internucleósido no fosfodiéster (por ejemplo, un péptido de ácido nucleico (PNA) o enlaces tiodiéster). En particular, los ácidos nucleicos pueden incluir, sin limitación, ADN, ARN, ADNc, ADNg, ADNss, ADNbc o cualquier combinación de las mismas.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen los mismos significados tal como se entienden comúnmente por expertos en la materia a la que pertenecen los métodos y composiciones descritos aquí. Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden usar en la práctica o testación de los métodos y composiciones descritos, los métodos usados particularmente, dispositivos, y materiales son como se describen.

B. Régimen de dosificación

Los regímenes de dosificación presentados aquí comprenden al menos un ciclo de tratamiento de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E seguido de una fase de descanso. La fase de descanso del régimen de dosificación es un periodo de tiempo donde el mimético de Apo E no es administrado.

Los regímenes de dosificación presentados aquí están compuestos por al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso. No solo una cantidad efectiva de mimético de Apo E resulta en efectos terapéuticos prolongados, sino que además es una cantidad suficiente para causar un efecto beneficioso agudo. Por tanto, los efectos del mimético de Apo E se pueden medir y apreciar durante el ciclo de tratamiento, al final del tratamiento y durante la fase de descanso. Los efectos terapéuticos prolongados son los efectos terapéuticos que se aprecian incluso después de que el efecto agudo de disminución del colesterol se haya pasado.

Se presentan aquí regímenes de dosificación compuestos por al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después que el mimético de Apo E haya sido retirado, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva del mimético de Apo E una vez a la semana durante tres meses o en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de Apo E una vez a la semana durante tres meses o en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva del mimético de Apo E una vez cada dos semanas hasta 12 semanas.

Se presentan aquí regímenes de dosificación compuestos por al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de Apo E que proporciona un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde el régimen de dosificación además comprende un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso.

Se presentan aquí regímenes de dosificación compuestos por al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que proporciona un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el mimético de Apo E consiste en una secuencia de aminoácidos LRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ nº: 1), en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso. En algunos ejemplos, la secuencia de aminoácidos LRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ nº: 1), está protegida en el terminal con un grupo acetilo que protege el terminal amino y un grupo amida que protege el terminal carboxilo.

El régimen de dosificación puede además incluir un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. Una segunda fase de descanso puede ocurrir después del segundo ciclo de tratamiento. En algunos ejemplos un tercero, un cuarto, un quinto, un sexto, un séptimo, un octavo, un noveno o un décimo ciclo de tratamiento puede ser administrados, en donde a cada ciclo de tratamiento le sigue una fase de descanso. Por ejemplo, un sujeto puede ser prescrito con un régimen de dosificación que implica tratamientos cíclicos consecutivos seguidos por fases de descanso durante la duración durante toda su vida.

En un aspecto, un segundo régimen de dosificación puede ser prescrito basado en la recurrencia de lesiones arterioscleróticas u otros factores de arteriosclerosis. El segundo régimen de dosificación puede ser administrado 1, 2, 3, 4, 5 años o más de cinco años después del régimen inicial de dosificación. El segundo régimen de dosificación puede ser el mismo que el régimen de dosificación inicial o puede ser diferente. Por ejemplo, el régimen de dosificación inicial puede ser un ciclo de tratamiento de tres meses seguido de un año de fase de descanso. Después de un año de fase de descanso se puede probar al sujeto y si se desarrollan de nuevo las lesiones arterioscleróticas entonces puede ser prescrito un segundo régimen de dosificación que consiste en otros tres meses de ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso o un ciclo de tratamiento de seis meses seguido de una fase de descanso. La dosis de mimético de Apo E puede variar entre el régimen de dosificación inicial y cualquier régimen de dosificación prescrito adicionalmente.

1. Ciclo de tratamiento

El ciclo de tratamiento puede incluir la administración de dosis diferentes de mimético de Apo E tanto como la administración en diferentes momentos. El mimético de Apo E puede ser administrado durante un periodo de tiempo variable de hasta 6 meses. En algunos casos, la administración puede durar hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis meses. Por ejemplo, el mimético de Apo E puede ser administrado una vez a la semana durante 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 semanas.

La duración de cada ciclo de tratamiento puede variar dependiendo de la cantidad administrada de Apo E por dosis. Un ciclo de tratamiento puede incluir la administración de un mimético de Apo E una, dos o tres veces a la semana. En algunos aspectos, el mimético de Apo E puede ser administrado diariamente. En algunos aspectos, el mimético de Apo E puede ser administrado una vez cada dos semanas o una vez al mes. En algunos casos, el mimético de Apo E puede ser administrado cada dos semanas durante 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 semanas. Por ejemplo, el ciclo de tratamiento puede incluir la administración de un mimético de Apo E una vez a la semana durante cuatro semanas o una vez cada dos semanas hasta seis meses. Por tanto, cada ciclo de tratamiento incluye una longitud establecida de tiempo para la administración, así como un esquema de dosificación durante esa franja de tiempo.

En un aspecto, más de un mimético de Apo E puede ser administrado durante los tratamientos cíclicos. Los más de un miméticos de Apo E pueden ser formulados juntos o en composiciones separadas. En algunos casos, uno o más de un mimético de Apo E es administrado en combinación con uno o más de un agente terapéutico, tales como fármacos de disminución del colesterol.

2. Fase de descanso

Los regímenes de dosificación presentados aquí incluyen al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso. La fase de descanso es un periodo de tiempo en donde el mimético de Apo E no es administrado y la duración del periodo de tiempo puede variar. La duración de la fase de descanso es dependiente de la duración de los efectos terapéuticos prolongados del mimético de Apo E administrado durante el último ciclo de tratamiento. En algunos casos la fase de descanso puede ser al menos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. En algunos casos la fase de descanso puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 años. Por ejemplo, la fase de descanso puede ser de cuatro semanas (un mes).

Una manera de determinar como de larga debería de ser la fase de descanso es probar al sujeto para determinar la progresión de la carga de arteriosclerosis en las arterias del sujeto. Si la carga de la arteriosclerosis ha progresado a un nivel que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, entonces el sujeto puede ser prescrito con un segundo régimen de dosificación. Si la carga de arteriosclerosis es estable entonces la fase de descanso puede ser prolongada. Los sujetos pueden ser probados sobre una base regular. Por ejemplo, un sujeto puede ser probado cada 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 o 36 meses.

En un aspecto, la fase de descanso puede ser extendida o disminuida dependiendo de la dosis de mimético de Apo E administrado y de la reducción en la arteriosclerosis lograda durante el ciclo de tratamiento. Por ejemplo, la fase de descanso puede ser extendida si se aumenta la dosis de mimético de Apo E durante el ciclo de tratamiento y se reduce substancialmente la carga de arteriosclerosis. La duración de la fase de descanso puede además variar en base a la duración del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, si un sujeto recibe una dosis determinada de mimético de Apo E una vez a la semana durante tres meses entonces la fase de descanso puede ser más pequeña que la de un sujeto que recibe la misma dosis de mimético de Apo E una vez a la semana durante seis meses.

Aunque no se administra un mimético de Apo E durante la fase de descanso, otro terapéutico de arteriosclerosis distinto de un mimético de Apo E puede ser administrado durante la fase de descanso. El terapéutico de arteriosclerosis distinto de un mimético de Apo E puede ser un lípido convencional de terapia de disminución, tal y como una estatina, un secuestrador del ácido biliar o un fibrato, o un terapéutico de arteriosclerosis tal como un inhibidor CETP, un inhibidor de la síntesis de VLDL, un inhibidor de PCSK9, y/o un inhibidor de la inflamación arterial.

En algunos casos, los efectos beneficiosos del mimético de Apo E pueden estar todavía presentes en un sujeto incluso después de que el ciclo de tratamiento se complete. En un caso, la vida media del mimético de Apo E es inferior a 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 30 días. En algunos casos el mimético de Apo E ya no es detectable en un sujeto después de que el ciclo de tratamiento se complete. Por tanto, los efectos terapéuticos a largo plazo no provienen del mimético de Apo E residual.

3. Dosis

La dosis o la dosificación de mimético de Apo E puede variar dependiendo de muchos factores, tales como, pero sin estar limitados a, la edad, la condición, el sexo y la extensión de la enfermedad en el paciente, la vía de administración, la longitud del ciclo de tratamiento, o si otras drogas están incluidas en el régimen, y pueden ser determinadas por una persona experta en la materia.

Las dosis efectivas se pueden determinar empíricamente, y llevar a cabo tales determinaciones está dentro de la habilidad en el arte. Los rangos de dosificación para la administración de las composiciones son aquellos suficientemente largos para producir el efecto deseado para el que se trata la enfermedad. Por ejemplo, la dosis puede ser una cantidad efectiva que proporcione efectos terapéuticos y que proporcione o permita efectos terapéuticos prolongados incluso después de que el tratamiento (es decir, el mimético de Apo E) sea retirado. Los efectos terapéuticos pueden ser, pero no están limitados a, una reducción en las lesiones de arteriosclerosis, un decrecimiento en la rigidez arterial, una disminución en la hipertensión sistólica aislada, un aumento de la vasorrespuesta, una mejora en la función cardíaca, un aumento del flujo sanguíneo a las extremidades, una disminución de la claudicación, un aumento del índice de presión braquial en el tobillo, mejor cicatrización de las heridas de los miembros distales. Los efectos terapéuticos se pueden medir por marcadores de inflamación arterial tales como, pero sin estar limitados a, la proteína reactiva C. Los efectos terapéuticos se pueden medir por técnicas de imagen de arteriosclerosis, incluyendo MRI, ultrasonido intravascular, tomografías computarizadas ultrarrápidas, ecografía en modo B, ecografía intravascular de histología virtual, tomografía de coherencia óptica u otros métodos conocidos.

La dosis no debería ser tan larga como para causar efectos adversos, tales como reacciones de cruce no deseadas, reacciones anafilácticas, y las mismas. La dosis puede variar, y puede ser administrada en una o más dosis de administración diaria, durante uno o varios días. Se puede encontrar orientación en la literatura sobre las dosis apropiadas para determinadas clases de productos farmacéuticos.

Las dosis prolongadas incluyen, pero sin estar limitadas a, cantidades entre 0.01 mg/kg y 10 mg/kg. Por ejemplo, se presentan métodos que implican la administración de uno o más de los miméticos de Apo E a un sujeto, en una cantidad de sobre 0.15 mg/kg a sobre 5 mg/kg.

La dosis del mimético de Apo E puede ser administrada en una inyección de bolus o en una infusión durante una o más horas.

4. Miméticos de Apo E

Se describen péptidos que mimetizan apolipoproteínas E o miméticos de Apo E. Se proporcionan aquí ejemplos no limitantes de los miméticos de Apo E. Los miméticos de Apo E pueden ser péptidos de dominio único o de dominio dual. Se describen además composiciones que contienen los miméticos de Apo E.

Los miméticos de apolipoproteína E tienen efectos directos en la disminución del colesterol, ya que proporcionan un ligando alternativo a los receptores sobre el hígado que eliminan la apolipoproteína B aterogénica que contiene lipoproteínas (LDL, VLDL y β -VLDL), y efectos beneficiosos directos sobre la pared arterial. Nuevos métodos más efectivos de imagen de la arteriosclerosis coronaria permiten medidas directas de los beneficios a la pared de la arteria (Van Velzen, et al. *Hellenic J Cardiol* 50: 245-263, 2009). Los miméticos de Apo E pueden mejorar el retiro del colesterol desde la pared de la arteria, trabajando en conjunción con HDL, aumentando la formación de la pre β -HDL pobre en lípidos, la cual acepta colesterol desde los macrófagos. Los miméticos de Apo E pueden estimular a los macrófagos que median la eliminación de las células muertas y moribundas en la pared arterial (eferocitosis), mejorar la calidad de HDL mediante el aumento de los niveles de PON-y reducir los niveles de hidroperóxido, disminuir el contenido en las lesiones arterioscleróticas que resultan en lesiones más estables, y decrecer la inflamación en la pared de la arteria. Como resultado, los miméticos de Apo E reducen el tamaño de las lesiones de arteriosclerosis más rápidamente y en una extensión mucho mayor que las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Las Figuras 7 y 11 muestran que la regresión de la lesión arteriosclerótica en animales tratados con miméticos de Apo E persiste incluso cuando los niveles de colesterol son los mismos que en los animales tratados con suero. Por lo tanto, los efectos no pueden ser simplemente explicados por una disminución del colesterol.

i. Apolipoproteína E

La apolipoproteína E (Apo E) juega un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, tales como las lipoproteínas de baja densidad (VLDL) y los quilomicrones. La apolipoproteína E media la unión de alta afinidad de las lipoproteínas que contienen Apo E con el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL) (receptor Apo B, E) y los miembros de su familia de genes, entre los que se incluyen la proteína relacionada con el receptor LDL (LRP), los receptores de lipoproteína de baja densidad (VLDLR) y los receptores Apo E2 (Apo E2R) (Mahley, R. W., (1988) *Science* 240, 622-630). El papel putativo y complejo de Apo E en la arteriosclerosis ha sido enfatizado por varias observaciones: (i) ratones que sobre-expresan el Apo E humano tienen niveles más bajos de los niveles totales de colesterol en el plasma (Shimono, H. N., et al., (1992) *Eur. J. Clin. Invest.* 90, 2084-2991), (ii) la inyección intravenosa de Apo E humano dentro de conejos alimentados con colesterol protege a estos animales de arteriosclerosis (Yamada, et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 665-669), y (iii) la pérdida del gen Apo E en ratones produce arteriosclerosis espontánea (Zhang, S. H., et al., (1992) *Science* 258, 468-471) que se mejora cuando se inicia la expresión de apo E específica de macrófagos en ratones con deficiencia de Apo E (Spangenberg, J., et al., (1997) *Bochem. Biophys. Acta* 1349, 109-121).

Apo E es una proteína que une lípidos y que tiene dos dominios principales (Mahley, R. W., et al. *J. Lipid Res.* 1999, 40:622-630). Se ha mostrado el dominio del amino terminal de 22kDa mediante estudios cristalográficos de Rayos X como un haz de 4 hélices (Wilson, C., et al. *Science* 1991; 252: 1817-1822) y que contiene un dominio de unión de receptores cargado positivamente. Para que esta región medie la unión de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a sus receptores, la apolipoproteína debe asociarse con la superficie de lipoproteína; esto es posible mediante la región helicoidal anfipática C-terminal. Si el haz de 4-helices que contiene el dominio de unión al receptor cargado positivamente no se abre sobre la superficie de la lipoproteína, entonces la VLDL es defectuosa en unirse a los receptores. Por tanto, se requieren el conglomerado cargado positivamente rico en arginina (Arg) del dominio de Apo E y el dominio helicoidal anfipático C-terminal para posibilitar la absorción de las lipoproteínas aterogénicas que contienen Apo-E.

La Apo E es secretada como un residuo proteico de 299 aminoácidos con un peso molecular de 34,200. Inicialmente, se sugirió una hipótesis de dos dominios en base a la escisión de la trombina de Apo E en dos fragmentos, para explicar el hecho de que la región C-terminal de Apo E (192-299) es esencial para su unión a la VLDL hipertrigliceridémica y el dominio N-terminal de 22 kDa (1-191) que se une a la LDL-R (Bradley, W. A., et al., (1986) *J. Lipid Res.* 27, 40-48). La caracterización adicional físico-química de la proteína y sus mutantes ha extendido este concepto y ha mostrado que la región 192-21 se une a fosfolípidos mientras el dominio amino terminal (1-191) es una estructura globular que contiene el dominio de unión a receptores LDL en el haz de 4-hélices (Wilson, C., et al., (1991) *Science* 252, 1817-1822). Estudios con péptidos sintéticos (Sparrow et al. *Biochemistry* 31(4):1065-8, 1992) y anticuerpos monoclonales identificaron el dominio de unión de receptores de LDL de apo E entre los residuos 129-169, un dominio enriquecido en aminoácidos cargados positivamente, Arg y Lys (Rall, S. C., Jr., et al., (1982) *PNAS USA* 79, 4696-4700; Lalazar, A., et al., (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 3542-2545; Dyer, C. A., et al., (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 22803-22806; y Dyer, C. A., et al., (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 15009-15015).

Para probar la hipótesis de que un mínimo dominio de unión al receptor de Apo E rico en arginina (141-150) era suficiente para mejorar la absorción y la eliminación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) cuando se unen covalentemente a una hélice anfipática de clase A, se sintetizó un péptido en el cual el dominio de unión al receptor de Apo E humano, LRKLRKRLR (ID SEQ nº: 4) (hApo E [141-150] también denotado aquí como "hE") se unió a 18A, un péptido bien caracterizado de alta afinidad a la asociación de lípidos (DWLKAFYDKVAEKLKEAF (SED de ID No:5), también denotado aquí como "18A") para producir un

péptido denotado como hApo E [141-150]-18A (también denotado aquí como "hE-18A") (véase la patente americana n° 6,506,880). Además, se sintetizó y se protegió terminalmente el análogo de hE-18A, denotado como Ac-hE18A-NH₂. Se estudió además la importancia de los residuos de lisina y el papel de los residuos hidrofóbicos en el dominio de unión a receptores usando dos análogos, LRRLRRLLR-18A (ID SEQ N° de ID N0:6) (como "hE(R)-18A") y LRKMRKRLMR-18A (ID SEQ N°:7) (también denotado aquí como "mE18A"), por lo cual se modificó el dominio de unión a receptores de Apo E humano para sustituir los residuos de arginina (R) por residuos de lisina (K) en las posiciones 143 y 146 (LRRLRRLLR; ID SEQ N°:6) y por lo cual el dominio de unión a receptores de Apo E del ratón (LRKMRKRLMR; ID SEQ N°:7), se unió a 18A, respectivamente. Se determinó entonces el efecto del carácter dual de los péptidos sobre la absorción y la degradación de LDL/VLDL de humanos por las células.

Se determinó que en las células MEF1 con receptores LDL, la internalización de LDL era mejorada tres, cinco y siete veces mediante Ac-mE-18A-NH₂, Ac-hE-18A-NH₂, y Ac-hE(R)-18A-NH₂ respectivamente. Todos los tres péptidos aumentaron la degradación de LDL en un 100 por ciento. Tanto Ac-hE-18A-NH₂ y el péptido control Ac-18A-NH₂ interaccionaron con VLDL para causar un desplazamiento de apo E desde VLDL. Sin embargo, únicamente Ac-hE-18A-NH₂ asociado con VLDL mejoró la absorción de VLDL seis veces y la degradación tres veces en comparación a VLDL sola a pesar de la ausencia de apoE. Sin embargo, la unión de LDL a fibroblastos en presencia de estos péptidos no fue saturable en el rango de concentración de LDL estudiado.

Además, se observó un aumento similar de la internalización de LDL, independientemente de la presencia de la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP) o del receptor LDL o de ambos. El pretratamiento de las células con heparinasa y heparinitasa, sin embargo, abolió en una extensión mayor del 80% la mejora en la absorción y degradación de LDL mediada por péptido en las células. Los datos indicaron que los péptidos de dominio dual mejoraron la absorción y la degradación de LDL a través del dominio de unión anfipático de lípidos (18A). Sin embargo, el dominio mínimo rico en Arg 141-150 no disminuyó los niveles de LDL sino que lo hizo únicamente en combinación con el dominio de la asociación de lípido 18A, no confirió una unión al receptor LDL, sino que dirigió el complejo LDL-péptido a la ruta HSPG para la absorción y degradación por fibroblastos.

ii. Péptidos de dominio único

Se describen aquí miméticos sintéticos de Apo E de dominio único. Los miméticos sintéticos de Apo E de dominio único puede consistir en un dominio de unión a receptor de Apo E o de una asociación de lípido-péptido.

a. Péptidos del dominio de unión al receptor

El péptido del dominio de unión al receptor para los miméticos sintéticos de Apo E pueden ser un péptido del dominio de unión al receptor humano de Apo E. Por ejemplo, un péptido del dominio de unión al receptor del mimético sintético de Apo E puede comprender la secuencia de aminoácidos LRKLRKLLR (ID SEQ N°:4), LRRLRRLLR (ID SEQ N°:6), o LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:7). El péptido del dominio de unión al receptor de tal mimético sintético de Apo E puede además proceder de las especies seleccionadas del grupo constituido ratón, conejo, mono, rata, vaca, cerdo y perro.

Ejemplos de péptidos del dominio de unión al receptor que pueden ser usados en el mimético sintético de Apo descrito aquí se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1 – Miméticos de Apo E sintéticos presentados

Especies	No. de Residuo de inicio:	Secuencia
Humano	141	LRKLRKLLR (ID SEQ n°:4)
Conejo	134	LRKLRKLLR (ID SEQ n°:4)
Mono	141	LRKLRKLLR (ID SEQ n°:4)
Ratón	133	LRKMRKRLMR (ID SEQ n°:7)
Rata	133	LRKMRKRLMR (ID SEQ n°:7)
Vaca	140	LRKL <i>PK</i> RLR (ID SEQ n°:8)
Cerdo	140	LRNVRKRLVR (ID SEQ n°: 11)
Perro	133	MRKLRKRVL <i>R</i> (ID SEQ n°:10)
R Modificado	141	LRRLRRLLR (ID SEQ n°:11)
F Modificado	141	LRKLRKRFFR (ID SEQ n°:12)
Apo B		RLTRKRG <i>LK</i> (ID SEQ n°:13)

Los residuos en cursiva en la Tabla 1 indican cambios de la secuencia humana; sin embargo, la propiedad de los aminoácidos se conserva. Los residuos en cursiva en negrita en la Tabla 1 indican la diferencia con la secuencia humana en esa posición.

El péptido del dominio de unión al receptor para los miméticos sintéticos de Apo E puede además ser el dominio de unión al receptor de LDL (LDLR) de la apolipoproteína B (ApoB). El dominio de unión del receptor LDL (LDLR) de ApoB puede tener la secuencia RL TRKRGLK (ID SEQ nº: 13). ApoB-100 es una glicoproteína de 550,000 Da con nueve aminoácidos (3359-3367) que sirve como el dominio de unión al receptor LDL (Segrest et al., J. Lipid. Res. 42, pp. 1346-1347 (2001)). Al unirse a LDLR en fosas recubiertas de clatrin, la LDL se internaliza vía endocitosis y se traslada al endosoma en donde una caída en el pH provoca que el receptor se disocie de la LDL. El receptor se recicla en la superficie de la célula mientras que la LDL se traslada hacia el lisosoma en donde la partícula se degrada (Godstein et al., Ann. Inv. Cell Biol. 1, pp. 1-39 (1985)). El dominio de unión al receptor de LDL (LDLR) de ApoB cuando se usa con los péptidos aquí descritos puede estar además alterado y/o modificado como se describe a lo largo de esta aplicación para Apo E. Por ejemplo, el dominio de unión al receptor (LDLR) de ApoB puede usarse con asociaciones lípido-péptido descritas aquí, en donde el dominio de unión al receptor LDL (LDLR) de ApoB está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido. Además, el dominio de unión al receptor LDL (LDLR) de ApoB puede estar alterado, orientado hacia atrás, puede ser parte de un péptido de dominio conmutado como se describe a continuación.

b Asociaciones lípido-péptido

Las asociaciones lípido-péptido se pueden usar solas o en combinación con los péptidos que mimetizan Apo E. Las asociaciones lípido-péptido para estos miméticos sintéticos de ApoE pueden ser, sin limitarse a, los péptidos anfipáticos helicoidales de clase A, los péptidos anfipáticos helicoidales de clase A miméticos de apoA-I que tienen residuos aromáticos o alifáticos en la cara no polar, péptidos pequeños incluyendo pentapéptidos, tetrapéptidos, tripéptidos, dipéptidos y pares de aminoácidos, Apo-J (péptidos G*), y péptidos miméticos, por ejemplo, como se describen a continuación.

(A) Péptidos anfipáticos helicoidales de clase A

En un aspecto, las asociaciones lípido-péptido que se usan en los métodos aquí presentados incluyen los péptidos anfipáticos helicoidales de clase A, como por ejemplo los descritos en la Patente estadounidense nº 6,664,230, y en las publicaciones internacionales PCT WO 02/15923 y WO 2004/034977. Se descubrió que los péptidos que comprenden una hélice anfipática de la clase A ("péptidos de la clase A"), son capaces de mitigar uno o más síntomas de arteriosclerosis, así como de tratar otras enfermedades.

Los péptidos de la clase A se caracterizan por la formación de una hélice- α que produce una segregación de residuos polares y no polares formando así una cara polar y no-polar con los residuos cargados positivamente que residen en la interfase polar-no-polar y los residuos cargados negativamente que residen en el centro de la fase polar (véase por ejemplo Anantharamaiah (1986) Meth. Enzymol, 128: 626-668). Se observa que el cuarto exón de apo A-I, cuando se pliega en 3.667 residuos/vuelta produce una estructura helicoidal anfipática de clase A.

Un péptido de la clase A, designado 18A (véase por ejemplo Anantharamaiah (1986) Meth. Enzymol, 128: 626-668) se modificó como se ha descrito aquí para producir péptidos administrables vía oral y altamente efectivos en la inhibición o la prevención de uno o más síntomas de arteriosclerosis y/o otras indicaciones descritas aquí. Sin estar sujeto a una teoría particular, se cree que los péptidos presentados aquí pueden actuar en vivo recogiendo la(s) molécula(s) cultivada que mitiga(n) la oxidación de LDL.

El aumento del número de residuos Phe sobre la cara hidrofóbica de 18A puede aumentar la afinidad por los lípidos tal y como se determinó por la computación descrita por Palgunachari et al. (1996) Arteriosclerosis, Thrombosis, & Vascular Biol. 16: 328-338. En teoría, un sistema de sustitución de residuos en la cara no polar de 18A con Phe podría producir seis péptidos. Péptidos con un adicional de 2, 3 y 4 Phe tendrían unos valores teóricos de afinidad a los lípidos (λ) de 13, 14 y 15 unidades, respectivamente. Sin embargo, los valores λ saltaron cuatro unidades si los Phe adicionales aumentaban desde 4 a 5 (a 19 λ unidades). El aumento a 6 o 7 Phe produciría un incremento menos dramático (a 20 y 21 λ unidades, respectivamente).

Se fabricaron varios de estos péptidos de clase A entre los que se incluían, los péptidos denotados como 4F, D4F, 5F, y D5F, y similares. Varios péptidos de clase A inhibieron el desarrollo de la lesión en el ratón susceptible de arteriosclerosis. Además, los péptidos muestran significantes variaciones en el grado de eficacia en la mitigación de uno o más síntomas de diversas patologías descritas aquí. En la Tabla 2 se ilustran algunos de estos péptidos.

Tabla 2: Péptidos de la clase A

Nombre del Péptido	Secuencia de Aminoácidos
18F	D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:5)
2F	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:5)
3F	Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:14)
3F14	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:15)
4F	Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:16)
5F	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:17)
6F	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-F-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:18)
7F	Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-F-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:19)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y -D-K-V-A-E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:20)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:21)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y -D-K-V -F-E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:22)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y -D-K-V-A-E-K-F-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:23)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:24)
	Ac-E-W-L-K-L-F-Y-E-K-V-L-E-K-F -K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:25)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-ID-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:26)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y -D-K-V-A-E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:27)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y -D-K-V -F-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:28)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y -D-K-V -F-E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:29)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y -D-K-V-A-E-K-F -K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:30)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y -D-K-V -F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:31)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:32)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:33)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:34)
	Ac-A-F-Y-D-K-F-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:35)
	Ac-A-F-Y-D-K-F-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:36)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:37)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:38)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:39)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -F-E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:40)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:41)
	Ac-K-A-F-Y -D-K-V -F -E-K-F -K-E-F -NH ₂ (ID SEQ N°:42)
	Ac-L-F-Y -E-K-V -L-E-K-F -K-E-A-F -NH ₂ (ID SEQ N°:43)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:44)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F -NH ₂ (ID SEQ N°:45)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -F -E-K-F -K-E-A-F -NH ₂ (ID SEQ N°:46)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -F -E-K-L-K-E-F -F-NH ₂ (ID SEQ N°:47)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -A-E-K-F-K-E-F-F -NH ₂ (ID SEQ N°:48)
	Ac-A-F-Y -D-K-V -F -E-K-F -K-E-F -F NH ₂ (ID SEQ N°:49)
	Ac-D-W -L-K-A-L-Y -D-K-V -A-E-K-L-K-E-A-L-NH ₂ (ID SEQ N°:50)
	Ac-D-W -F -K-A-F-Y -E-K-V -A-E-K-L-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:51)

	Ac-D-W -F -K-A-F-Y -E-K-F -F -E-K-F -K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:52)
	Ac-E-W -L-K-A-L-Y -E-K-V -A-E-K-L-K-E-A-L-NH ₂ (ID SEQ N°:53)
	Ac-E-W -L-K-A-F-Y -E-K-V -A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:54)
	Ac-E-W -F-K-A-F-Y -E-K-V -A-E-K-L-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:55)
	Ac-E-W -L-K-A-F-Y -E-K-V -F-E-K-F -K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:56)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-F -F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:57)
	Ac-E-W-F-K-A-F-Y-E-K-F-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:58)
	Ac-D-F-L-K-A-W-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-W-NH ₂ (ID SEQ N°:59)
	Ac-E-F-L-K-A-W-Y-E-K-V-A-E-K-L-K-E-A-W-NH ₂ (ID SEQ N°:60)
	Ac-D-F- W-K- A-W-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-W-W-NH ₂ (ID SEQ N°:61)
	Ac-E-F-W-K-A-W-Y-E-K-V-A-E-K-L-K-E-W-W-NH ₂ (ID SEQ N°:62)
	Ac-D-K-L-K-A-F-Y-D-K-V-F -E-W-A-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:63)
	Ac-D-K-W-K-A-V-Y-D-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L-NH ₂ (ID SEQ N°:64)
	Ac-E-K-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-W-A-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:65)
	Ac-E-K-W-K-A-V-Y-E-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L-NH ₂ (ID SEQ N°:66)
	Ac-D-W-L-K-A-F-V-D-K-F-A-E-K-F-K-E-A-Y-NH ₂ (ID SEQ N°:67)
	Ac-E-K-W-K-A-V-Y-E-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L-NH ₂ (ID SEQ N°:68)
	Ac-D-W -L-K-A-F-V-Y -D-K-V -F-K-L-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:69)
	Ac-E-W-L-K-A-F-V-Y-E-K-V-F-K-L-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:70)
	Ac-D-W-L-R-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:71)
	Ac-E-W-L-R-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:72)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-R-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:73)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-R-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:74)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:75)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:76)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:77)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:78)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-R-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:79)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-R-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:80)
	Ac-D-W-L-R-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:81)
	Ac-E-W-L-R-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:82)
	Ac-D-W-L-R-A-F-Y-D-R-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:83)

	Ac-E-W-L-R-A-F-Y-E-R-V-A-E-K-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:84)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-R-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:85)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-R-L-R-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:86)
	Ac-D-W-L-R-A-F-Y-D-K-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:87)
	Ac-E-W-L-R-A-F-Y-E-K-V-A-E-R-L-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:88)
	D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-P-D-W L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:89)
	D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F-P-D-W L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:90)
	D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-P-D-W F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:91)
	D-K-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-W-A-K-E-A-F-P-D-K L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-W-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:92)
	D-K-W-K-A-V-Y-D-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L-P-D-K W-K-A-V-Y-D-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L (ID SEQ N°:93)
	D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-P-D-W F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F (ID SEQ N°:94)
	D-W-L-K-A-F-V-Y-D-K-V-F-K-L-K-E-F-F-P-D-W L-K-A-F-V-Y-D-K-V-F-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:95)
	D-W-L-K-A-F-Y-D-K-F-A-E-K-F-K-E-F-F-P-D-W L-K-A-F-Y-D-K-F-A-E-K-F-K-E-F-F (ID SEQ N°:96)
	Ac-E-W-F-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:97)
	Ac-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:98)
	Ac-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:99)
	Ac-F-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:100)
	NMA-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:101)
	NMA-F-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:102)
	NMA-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:103)
	NMA-E-W-F-K-A-F-Y-E-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:104)
	NMA-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:105)
	NMA-D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:106)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:107)
	NMA-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:108)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:109)
	NMA-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:110)
	Ac-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:111)
	NMA-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:112)
	Ac-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:113)
	NMA-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-F-F-NH ₂ (ID SEQ N°:114)
	Ac-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:115)
	NMA-D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:116)
	Ac-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:117)
	NMA-E-W-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-NH ₂ (ID SEQ N°:118)

	Ac-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:119)
	NMA-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°: 120)
	Ac-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°:121)
	NMA-L-K-A-F-Y-E-K-V-F-E-K-F-K-E-NH ₂ (ID SEQ N°: 122)

*Los enlazadores están subrayados.

NMA es N-metilantranililo

5 En ciertos aspectos, los péptidos incluyen variaciones de 4F (D-W-F-K-A-F-Y-D-KV-A-E-K-F-K-E-A-F (ID SEQ N°:16) en la Tabla 2), además conocido como L-4F, donde todos los residuos son formas de aminoácidos L) o D-4F donde uno o más residuos son formas de aminoácidos D). En cualquiera de los péptidos descritos aquí, el C-terminal, y/o el N-terminal, y/o residuos internos pueden estar bloqueados con uno o más grupos de bloqueo como se ha descrito aquí.

10 Mientras varios péptidos de la Tabla 2 se ilustran con un grupo acetilo o con un grupo N-metilantranililo que protege los terminales amino y un grupo amida que protege los terminales carboxilo, cualquiera de estos grupos de protección puede ser eliminados y/o sustituidos con otro grupo protector como se describe aquí. Los péptidos pueden comprender uno o más formas-D de aminoácidos como se describen aquí. En ciertos aspectos, cada aminoácido (por ejemplo, cada aminoácido enantiómero) de los péptidos de la tabla 2 es una forma-D de aminoácido.

15 Se observa además que la tabla 2 no es totalmente inclusiva. Usando las enseñanzas proporcionadas aquí, se pueden producir de manera rutinaria otros péptidos de clase A anfipáticos helicoidales adecuados (por ejemplo, mediante sustituciones conservativas o semiconservativas (por ejemplo, la forma D reemplazada por la forma E), extensiones, supresiones, y similares). Así pues, por ejemplo, un aspecto utiliza truncamientos de uno o más de los péptidos presentados aquí (p. ej., péptidos identificados como 2F, 3F, 3F14, 4F, 5F, 6F, o 7F – en la Tabla 2). Así pues, por ejemplo, A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (los aminoácidos 5-18 de la ID SEQ n°:5) ilustra un péptido compuesto por 14 aminoácidos desde el extremo C-terminal de 18A comprendiendo uno o más aminoácidos D, mientras otros ilustran otros truncamientos. Péptidos más largos son también adecuados. Además, esta invención contempla versiones multiméricas de los péptidos (p.ej., concatenadores). Así pues, por ejemplo, los péptidos ilustrados aquí pueden estar acoplados juntos (directamente o a través de un enlazador (por ejemplo, un enlazador de carbono, o uno o más aminoácidos) con uno o más aminoácidos intervinientes). Entre los péptidos poliméricos ilustrativos se incluyen 18A-Pro-18A y los péptidos en la siguiente tabla, en ciertos aspectos comprendiendo uno o más aminoácidos D, más preferiblemente con cada aminoácido un aminoácido D como se describe aquí y/o teniendo uno o ambos terminales protegidos.

D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-P- D-W L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:90)
D-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F-P- D-W L-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:91)
D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F-P- D-W F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:92)
D-K-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-W-A-K-E-A-F-P- D-K L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-W-L-K-E-A-F (ID SEQ N°:93)
D-K-W-K-A-V-Y-D-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L-P- D-K W-K-A-V-Y-D-K-F-A-E-A-F-K-E-F-L (ID SEQ N°:94)
D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F-P- D-W F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F (ID SEQ N°:95)
D-W-L-K-A-F-V-Y-D-K-V-F-K-L-K-E-F-F-P- D-W L-K-A-F-V-Y-D-K-V-F-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:96)

D-W-L-K-A-F-Y-D-K-F-A-E-K-F-K-E-F-F-P-
D-W
L-K-A-F-Y-D-K-F-A-E-K-F-K-E-F-F
(ID SEQ N°:97)

(B) Péptidos anfipáticos helicoidales miméticos de apoA-I de clase A teniendo residuos aromáticos o alifáticos en la cara no polar.

- 5 Además se presentan péptidos anfipáticos helicoidales de clase A modificados. Ciertos péptidos preferidos incorporan uno o más residuos aromáticos en el centro de la cara no polar, p. ej., 3F^{Cπ}, (como se presenta en 4F), o con uno o más residuos alifáticos en el centro de la cara no polar, por ejemplo., 3F^{Im}, véase por ejemplo la Tabla 3. Sin estar sujeto a una teoría particular, los residuos aromáticos centrales sobre la cara no polar del péptido 3F^{Cπ}, debido a la presencia de electrones π en el centro de la cara no polar pueden permitir a moléculas de agua penetrar cerca de las cadenas alquilo hidrofóbicas de lípidos del complejo péptido-lípido, lo cual a su vez mejoraría la entrada de especies reactivas de oxígeno (tales como lípidos hidroperóxidos) produciéndolas desde la superficie de la célula. Los péptidos con residuos alifáticos en el centro de la cara no polar, por ejemplo, 3F^{Im}, pueden actuar de manera similar pero no de manera tan efectiva como 3F^{Cπ}.
- 10
- 15 En un aspecto, los péptidos pueden convertir la HDL pro-inflamatoria en HDL anti-inflamatoria o hacer que la HDL anti-inflamatoria sea más anti-inflamatoria, y/o disminuir la actividad quimiotáctica de monocitos inducida por LDL generada por las células de la pared arterial igual a o mayor que D4F u otros péptidos que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 3: Péptidos modificados de clase A

Nombre	Secuencia
(3F ^{Cπ})	Ac-DKWKA VYDKF AEAFKEFL-NH ₂ (ID SEQ N°: 123)
(3F ^{Im})	Ac-DKLKAFYDKVFEW AKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°: 124)

(C) Otros péptidos helicoidales anfipáticos de clase A y algunas de clase Y

- 25 Los péptidos helicoidales anfipáticos de clase A que tienen una composición de aminoácidos idéntica a uno o más de los péptidos helicoidales anfipáticos de clase A descritos anteriormente. Así pues, por ejemplo, en ciertos aspectos de esta invención se contemplan péptidos que tienen una composición de aminoácidos idénticos a 4F. Por tanto, en ciertos aspectos, esta invención incluye agentes activos compuestos por un péptido que consiste de 18 aminoácidos, en donde los 18 aminoácidos consisten en 3 alaninas (A), 2 aspartatos (D), 2 glutamatos (E), 4 fenilalaninas (F), 4 lisinas (K), 1 valina (V), 1 triptófano (W) y 1 tirosina (Y); y donde el péptido forma una hélice anfipática de clase A; y protege un fosfolípido frente a la oxidación de un agente oxidante. En varios aspectos, los péptidos comprenden al menos un residuo de aminoácidos "D"; y en ciertos aspectos, los péptidos comprenden todos los residuos de aminoácidos en forma "D". En la Tabla 4 se ilustran una variedad de tales péptidos. Se contemplan además las formas reversa (retro), inversa, retro-inversa y circularmente permutable de estos péptidos.
- 30
- 35 La Tabla 4 ilustra péptidos helicoidales anfipáticos de clase A de 18 aminoácidos de longitud con la composición de aminoácidos de 3 alaninas (A), 2 aspartatos (D), 2 glutamatos (E), 4 fenilalaninas (F), 4 lisinas (K), 1 valina (V), 1 triptófano (W), y 1 tirosina (Y).

Nombre	Secuencia
Análogos del [Intercambio D-E]-4F	
[Intercambio D-E]-1-4F	Ac- E WFKAFY E KVAD K FK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 125)
[Intercambio D-E]-2-4F	Ac- E WFKAFYDKVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 126)
[Intercambio D-E]-3-4F	Ac-DWFKAFY E KVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 127)
[Intercambio D-E]-4-4F	Ac-DWFKAFY E KVA E KFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 128)
[Posiciones invertidas W-2, F-3]	
4F-2	Ac-D F W K AFYDKV AEKFKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°: 129)
[Intercambio D-E]-1-4F-2	Ac- E FWKAFY E KVAD K FK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 130)
[Intercambio D-E]-2-4F-2	Ac- E FWKAFYDKVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 131)
[Intercambio D-E]-3-4F-2	Ac-DFWKAFY E KVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 132)
[Intercambio D-E]-4-4F-2	Ac-DFWKAFY E KVA E KFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 133)
[Posiciones intercambiadas F-6 y Y-7]	
4F-3	Ac-DWFKAY F DKVAEKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 134)
[Intercambio D-E]-1-4F-5	Ac- E WFKA Y F EKVAD K FK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 135)
[Intercambio D-E]-2-4F-5	Ac- E WFKA YFDKVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 136)
[Intercambio D-E]-3-4F-5	Ac-DWFKA Y F EKVAD K FK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 137)

[Intercambio D-E]-4-4F-5	Ac-DWFKAFYFEKV A EKF K DAF-NH ₂ (ID SEQ N°: 138)
[Posiciones intercambiadas Y-ly 10 V)	
4F-4	Ac-DWFKAFY V DKYAEKFKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:139)
[Intercambio D-E]-1-4F-4	Ac- E WFKAFY E KY A DKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°N 0:140)
[Intercambio D-E]-2-4F-4	Ac- E WFKAFYDKYADKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 141)
[Intercambio D-E]-3-4F-4	Ac-DWFKAFY E KY A DKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:142)
[Intercambio D-E]-4-4F-4	Ac-DWFKAFY E KYAEKF K DAF-NH ₂ (ID SEQ N°: 143)
[V-10 y A-11 intercambiadas]	
4-F-5	Ac-DWFKAFYDK A VEKFKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:144)
[Intercambio D-E]-1-4F-5	Ac- E WFKAFY E KA V DKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:145)
[Intercambio D-E]-2-4F-5	Ac- E WFKAFYDKAVDKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:146)
[Intercambio D-E]-3-4F-5	Ac-DWFKAFY E KA V DKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:147)
[Intercambio D-E]-4-4F-5	Ac-DWFKAFY E KA VEKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:148)
[A-11 y F-14 intercambiadas]	
4F-6	Ac-DWFKAFYDKV F E K AKEAF -NH ₂ (ID SEQ N°:149)
[Intercambio D-E]-1-4F-6	Ac- E WFKAFY E KV F DKAK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:150)
[Intercambio D-E]-2-4F-6	Ac- E WFKAFYDKVFDKAK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:151)
[Intercambio D-E]-3-4F-6	Ac-DWFKAFY E KV F DKAKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:152)
[Intercambio D-E]-4-4F-6	Ac-DWFKAFY E KVFEKAK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:153)
[F-14 y A-17 intercambiadas]	
4F-7	Ac-DWFKAFYDKVAEK A KEFF-NH ₂ (ID SEQ N°:154)
[IntercambioD-E]-1-4F-7	Ac-EWFKAFY E KV A DKAK D FF-NH ₂ (ID SEQ N°:155)
[Intercambio D-E]-2-4F-7	Ac- E WFKAFYDKVADKAK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°:156)
[Intercambio D-E]-3-4F-7	Ac-DWFKAFY E KV A DKAKEFF-NH ₂ (ID SEQ N°:157)
[Intercambio D-E]-4-4F-7	Ac-DWFKAFY E KVAEKAK D FF-NH ₂ (ID SEQ N° I D NO:158)
[A-17 y F-18 intercambiadas]	
4F-8	Ac-DWFKAFYDKVAEKFK E FA-NH ₂ (ID SEQ N°:159)
[Intercambio D-E]-1-4F-8	Ac- E WFKAFY E KV A DKFK D FA-NH ₂ (ID SEQ N°:160)
[Intercambio D-E]-2-4F-8	Ac- E WFKAFYDKVADKFK E FA-NH ₂ (ID SEQ N°:161)
[Intercambio D-E]-3-4F-8	Ac-DWFKAFY E KV A DKFK E FA-NH ₂ (ID SEQ N°:162)
[Intercambio D-E]-4-4F-8	Ac-DWFKAFY E KVAEKFK D FA-NH ₂ (ID SEQ N°:163)
[W-2 y A-17 intercambiadas]	
4F9	Ac-DAFKAFYDKV AEKFKEWF-NH ₂ (ID SEQ N°:164)
[Intercambio D-E]-1-4F-9	Ac- E AFKAFY E KV A DKFK D WF-NH ₂ (ID SEQ N°:165)
[Intercambio D-E]-2-4F-9	Ac- E AFKAFYDKVADKFK E WF-NH ₂ (ID SEQ N°:166)
[Intercambio D-E]-3-4F-9	Ac-DAFKAFY E KV A DKFK E WF-NH ₂ (ID SEQ N°:167)
[Intercambio D-E]-4-4F-9	Ac-DAFKAFY E KVAEKFK D WF-NH ₂ (ID SEQ N°:168)
[W-2 y A-11 intercambiadas]	
4F-10	Ac- D AFKAFYDKV W EKFKEAF-NH ₂ ID SEQ N°:169) -
[Intercambio D-E]-1-4F-10	Ac- E AFKAFY E KV W DKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 170)
[Intercambio D-E]-2-4F-10	Ac- E AFKAFYDKVWDKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:171)
[Intercambio D-E]-3-4F-10	Ac-DAFKAFY E KV W DKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 172)
[Intercambio D-E]-4-4F-10	Ac-DAFKAFY E KVWEKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 173)
[W-2 y Y-7 intercambiadas]	
4F-11	Ac-DYFKAF W DKVAEKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 174)
[Intercambio D-E]-1-4F-11	Ac- E YFKAF W EKV A DKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 175)
[Intercambio D-E]-2-4F-11	Ac- E YFKAFWDKVADKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:176)
[Intercambio D-E]-3-4F-11	Ac-DYFKAF W EKV A DKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 177)
[Intercambio D-E]-4-4F-11	Ac-DYFKAF W EKVAEKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°: 178)
[F-3 y A-17 intercambiadas]	
4F-12	Ac-DW A KAFYDKVAEKFK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°: 179)
[Intercambio D-E]-1-4F-12	Ac- E WAKAFY E KV A DKFK D FF-NH ₂ (ID SEQ N°:180)
[Intercambio D-E]-2-4F-12	Ac- E WAKAFYDKVADKFK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°:181)
[Intercambio D-E]-3-4F-12	Ac-DWAKAFY E KV A DKFK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°:182)
[Intercambio D-E]-4-4F-12	Ac-DW AKAFY E KV AEKF K DFF-NH ₂ (ID SEQ N°:183)
[F-6 y A-17 intercambiadas]	
4F-13	Ac-DWFKAA YDKVAEKFK E FF-NH ₂ ID SEQ N°:184)
[Intercambio D-E]-1-4F-13	Ac- E WFKAA Y EKV A DKFK D FF-NH ₂ (ID SEQ N°:185)
[Intercambio D-E]-2-4F-13	Ac- E WFKAA YDKVADKFK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°:186)
[Intercambio D-E]-3-4F-13	Ac-DWFKAA Y EKV A DKFK E FF-NH ₂ (ID SEQ N°:187)
[Intercambio D-E]-4-4F-13	Ac-DWFKAA Y E KV AEKF K DFF-NH ₂ (ID SEQ N° I DN0:188)

[Y-1 y A-17 intercambiadas]	
4F-14	Ac-DWFKAF ADKV AEKFKEYF-NH ₂ (ID SEQ N°:189)
[Intercambio D-E]-1-4F-14	Ac- EWFKAF AEKVADKFKD YF-NH ₂ (ID SEQ N°:190)
[Intercambio D-E]-2-4F-14	Ac- EWFKAFADKVADKFK E YF-NH ₂ (ID SEQ N°:191)
[Intercambio D-E]-3-4F-14	Ac-DWFKAF AEKVADKFK KEYF-NH ₂ (ID SEQ N°:192)
[Intercambio D-E]-4-4F-14	Ac-DWFKAF AEKVAEKFKD YF-NH ₂ (ID SEQ N°:193)
[V-10 y A-17 intercambiadas]	
4F-15	Ac-DWFKAFYDK AA AEKFKE V F-NH ₂ (ID SEQ N°:194)
[Intercambio D-E]-1-4F-15	Ac- EWFKAFY EKAADKFKD VF-NH ₂ (ID SEQ N°:195)
[Intercambio D-E]-2-4F-15	Ac- EWFKAFYDKAADKFK E VF-NH ₂ (ID SEQ N°:196)
[Intercambio D-E]-3-4F-15	Ac-DWFKAFY EKAADKFK EVF-NH ₂ (ID SEQ N°:197)
[Intercambio D-E]-4-4F-15	Ac-DWFKAFY EKA AEKFKD VF-NH ₂ (ID SEQ N°:198)
[F3 y Y-7 intercambiadas]	
4F-16	Ac-DWY KAF F EDKV A EKFKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:199)
[Intercambio D-E]-1-4F-16	Ac- EWYKAF F EKVADKFKD AF-NH ₂ (ID SEQ N°:200)
[Intercambio D-E]-2-4F-16	Ac- EWYKAF FDKVADKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:201)
[Intercambio D-E]-3-4F-16	Ac-DWY KAF F EKVADKFK KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:202)
[Intercambio D-E]-4-4F-16	Ac-DWY KAF F EKVAEKFKD AF-NH ₂ (ID SEQ N°:203)
[F-3 y V-10 intercambiadas]	
4F-17	Ac-DWV KAFYDK F AEKFKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:204)
[Intercambio D-E]-1-4F-17	Ac- EWVKAFY EKF ADKFK D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:205)
[Intercambio D-E]-2-4F-17	Ac- EWVKAFYDKF ADKFK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:206)
[Intercambio D-E]-3-4F-17	Ac-DWV KAFY EKFADKFK KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:207)
[Intercambio D-E]-4-4F-17	Ac-DWV KAFY EKF AEKF D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:208)
[Y-7 y F-14 intercambiadas]	
4F-18	Ac-DWFKAF F DKV A EKYKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:209)
[Intercambio D-E]-1-4F-18	Ac- EWFKAF F EKVADKYKD AF-NH ₂ (ID SEQ N°:210) -
[Intercambio D-E]-2-4F-18	Ac- EWFKAF FDKVADKYK E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:211)
[Intercambio D-E]-3-4F-18	Ac-DWFKAF F EKVADKYK KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:212)
[Intercambio D-E]-4-4F-18	Ac-DWFKAF F EKVADKYK KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:213)
[Y-7 y F-18 intercambiadas]	
4F-19	Ac-DWFKAF F DKV A EKFKE A Y-NH ₂ (ID SEQ N°:214)
[Intercambio D-E]-1-4F-19	Ac- EWFKAF F EKVADKFKD AY-NH ₂ (ID SEQ N°:215)
[Intercambio D-E]-2-4F-19	Ac- EWFKAF FDKV ADKFK E AY-NH ₂ (ID SEQ N°:216)
[Intercambio D-E]-3-4F-19	Ac-DWFKAF F EKVADKFK KEAY-NH ₂ (ID SEQ N°:217)
[Intercambio D-E]-4-4F-19	Ac-DWFKAF F EKVAEKFKD AY-NH ₂ (ID SEQ N°:218)
[V-10 y F-18 intercambiadas]	
4F-20	Ac-DWFKAFYDK F AEKFKE A V-NH ₂ (ID SEQ N°:219)
[Intercambio D-E]-1-4F-20	Ac- EWFKAFY EKFADKFKD AV-NH ₂ (ID SEQ N°:220)
[Intercambio D-E]-2-4F-20	Ac- EWFKAFYDKFADKFK E AV-NH ₂ (ID SEQ N°:221)
[Intercambio D-E]-3-4F-20	Ac-DWFKAFY EKFADKFK EA V-NH ₂ (ID SEQ N°:222)
[Intercambio D-E]-4-4F-20	Ac-DWFKAFY EKF AEKF KD AV-NH ₂ (ID SEQ N°:223)
[W-2 y K13 intercambiadas]	
4F-21	Ac-D K FKAFYDKV AEKF W EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:224)
[Intercambio D-E]-1-4F-21	Ac- EKFKAFY EKVADKFW D A F-NH ₂ (ID SEQ N°:225)
[Intercambio D-E]-2-4F-21	Ac- EKFKAFYDKVADKFW E AF-NH ₂ (ID SEQ N°:226)
[Intercambio D-E]-3-4F-21	Ac-DK FKAFY EKVADKFW EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:227)
[Intercambio D-E]-4-4F-21	Ac-DK FKAFY EKVAEKFW D A F-NH ₂ (ID SEQ N°:228)
[W-3, F-13 y K-2 4F]	
4F-22	Ac-D KW KAFYDKV A EKF F EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:229)
[Intercambio D-E]-1-4F-22	Ac- EKWKA FY EKVADKFF D A F-NH ₂ (ID SEQ N°:230)
[Intercambio D-E]-2-4F-22	Ac- EKWKA FYDKVADK F F EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:231)
[Intercambio D-E]-3-4F-22	Ac-DKW KAFY EKVADKFF EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:232)
[Intercambio D-E]-4-4F-22	Ac-DKW KAFY EKVAEKFF D A F-NH ₂ (ID SEQ N°:233)
[K-2, W10, V-13]	
4F-23	Ac-DK F KAFYDKW A E V FKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:234)
Análogos del [Intercambio D-E]-4F	
[Intercambio D-E]-1-4F-23	Ac- EKFKAFY EKWADVF K D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:235)
[Intercambio D-E]-2-4F-23	Ac- EKFKAFYDKWADVF K EAF-NH ₂ (ID SEQ N°:236)
[Intercambio D-E]-3-4F-23	Ac-DK FKAFY EKWADVF KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:237)
[Intercambio D-E]-4-4F-23	Ac-DK FKAFY EKWA EV F K D AF-NH ₂ (ID SEQ N°:238)
[K-2, F-13, W-14 4F]	

4F-24	Ac-DKFKAFYDKVAEFWKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:239)
Análogos del [Intercambio D-E]-4F	
[Intercambio D-E]-1-4F-24	Ac-EKFKAFYEKVADFWDKAF-NH ₂ (ID SEQ N°:240)
[Intercambio D-E]-2-4F-24	Ac-EKF1CAFYDKVADFWDKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:241)
[Intercambio D-E]-3-4F-24	Ac-DKFKAFYEKVADFWDKEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:242)
[Intercambio D-E]-4-4F-24	Ac-DKFKAFYEKVADFWDKAF-NH ₂ (ID SEQ N°:243)
Análogos 4F en reversa	
Rev-4F	Ac-FAEKFKAEVKDYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:244)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F	Ac-FADKFKDAVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:245)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F	Ac-FADKFKAEVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:246)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F	Ac-FAEKFKDAVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:247)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F	Ac-FAEKFKDAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:248)
[A-2 y W-17 Intercambiadas]	
Rev-4F-1	Ac-FWEKFKAEVKDYFAKFAD-NH ₂ (ID SEQ N°:249)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-1	Ac-FWDKFKDAVKEYFAKFADENH ₂ (ID SEQ N°:250)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-1	Ac-FADKFKAEVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:251)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-1	Ac-FAEKFKDAVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:252)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-1	Ac-FAEKFKDAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:253)
[Intercambio A-2 y F-16]	
Rev-4F-2	Ac-FFEKFKAEVKDYFAKAWD-NH ₂ (ID SEQ N°:254)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-2	Ac-FFDKFKDAVKEYFAKAWENH ₂ (ID SEQ N°:255)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-2	Ac-FFDKFKAEVKDYFAKAWENH ₂ (ID SEQ N°:256)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-2	Ac-FFEKFKDAVKEYFAKAWD-NH ₂ (ID SEQ N°:257)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-2	Ac-FFEKFKDAVKDYFAKAWENH ₂ (ID SEQ N°:258)
[Intercambio F-5 y A-8]	
Rev-4F-3	Ac-FAEKFAKEFVKDYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:259)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-3	Ac-FADKAKDFVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:260)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-3	Ac-FADKAKAEFVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:261)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-3	Ac-FAEKAKDFVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:262)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-3	Ac-FAEKAKDFVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:263)
[Intercambio A-8 y V9]	
Rev-4F-4	Ac-FAEKFKAEVKDYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:264)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-4	Ac-FADKFKDAVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:265)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-4	Ac-FADKFKAEVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:266)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-4	Ac-FAEKFKDAVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:267)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-4	Ac-FAEKFKDAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:268)
[Intercambio V-9 a Y-12]	
Rev-4F-5	Ac-FAEKFKAEYKDVFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:267)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-5	Ac-FADKFKDAYKEVFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:268)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-5	Ac-FADKFKAEYKDVFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:269)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-5	Ac-FAEKFKDAYKEVFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:270)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-5	Ac-FAEKFKDAYKDVFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:271)
[Intercambio Y-12 y F-13]	
Rev-4F-6	Ac-FAEKFKAEVKDFYAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:272)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-6	Ac-FADKFKDAVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:273)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-6	Ac-FADKFKAEVKDFYAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:274)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-6	Ac-FAEKFKDAVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:275)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-6	Ac-FAEKFKDAVKDFYAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:276)
[Intercambio K-6 y W-17]	
Rev-4F-7	Ac-FAEKFWAEVKDYFAKFKNH ₂ (ID SEQ N°:277)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-7	Ac-FADKFWDAVKEYFAKFKNH ₂ (ID SEQ N°:278)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-7	Ac-FADKFWAEVKDYFAKFKNH ₂ (ID SEQ N°:279)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-7	Ac-FAEKFWDAVKEYFAKFKNH ₂ (ID SEQ N°:280)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-7	Ac-FAEKFWDAVKDYFAKFKNH ₂ (ID SEQ N°:281)
[Intercambio F-1 y A-2]	
Rev-4F-8	Ac-AFEKFKAEVKDYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:282)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-8	Ac-AFDKFKDAVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:283)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-8	Ac-AFDKFKAEVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:284)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-8	Ac-AFEKFKDAVKEYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:285)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-8	Ac-AFEKFKDAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:286)
[F-1 y V-9 son Intercambiados]	
Rev-F-9	Ac-VAEKFKAEFKDYFAKFWD-NH ₂ (ID SEQ N°:287)

[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-9	Ac-VADKFKDAFKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:288)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-9	Ac-VADKFKEAFKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:289)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-9	Ac-VAEKFKDAFKEYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:290)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-9	Ac-VAEKFKDAFKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:291)
[F-1 y Y-12 son Intercambiados]	
Rev-4F-10	Ac-YAEKFKEAVKDDFFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:292)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-10	Ac-YADKFKDAVKEFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:293)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-10	Ac-YADKFKEAVKDDFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:294)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-10	Ac-YAEKFKDAVKEFFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:295)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-10	Ac-YAEKFKDAVKDDFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:296)
[F-1 y A-8 son Intercambiadas]	
Rev-4F-11	Ac-AAEKFKFVKDYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:297)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-11	Ac-AADKFKDFVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:298)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-11	Ac-AADKFKEFVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:299)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-11	Ac-AAEKFKDFVKEYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:300)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-11	Ac-AAEKFKDFVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:301)
[A-2 y F-5 son intercambiadas]	
Rev-4F-12	Ac-FFEKAKEAVKDYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:302)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-12	Ac-FFDKAKDAVKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:303)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-12	Ac-FFDKAKEAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:304)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-12	Ac-141-EKAKDAVKEYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:305)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-12	Ac-1-1-EKAKDAVKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:306)
[A-2 y Y12 son intercambiadas]	
Rev-4F-13	Ac-FYEKFKEAVKDAFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:307)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-13	Ac-FYDKFKDAVKEAFKFWENH ₂ (ID SEQ N°:308)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-13	Ac-FYDKFKEAVKDAFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:309)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-13	Ac-FYEKFKDAVKEAFKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:310)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-13	Ac-FYEKFKDAVKDAFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:311)
[A-2 y V-9 son intercambiadas]	
Rev-4F-14	Ac-FVEKFKEAAKDYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:312)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-14	Ac-FVDKFKDAAKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:313)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-14	Ac-FVDKFKEAAKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:314)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-14	Ac-FVEKFKDAAKKEYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:315)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-14	Ac-FVEKFKDAAKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:316)
[F-5 y Y-12 son intercambiadas]	
Rev-4F-15	Ac-FAEKYKEAVKDDFFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:317)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-15	Ac-FADKYKDAVKEFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:318)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-15	Ac-FADKYKEAVKDDFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:319)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-15	Ac-FAEKYKDAVKEFFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:320)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-15	Ac-FAEKYKDAVKDDFFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:321)
[F-5 y V-9 son intercambiadas]	
Rev-4F-16	Ac-FAEKVKEAFKDYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:322)
[Intercambio D-E]-1-Inv-4F-16	Ac-FADKVKDAFKEYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:323)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-16	Ac-FADKVKEAFKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:324)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-16	Ac-FAEKVKDAFKEYFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:325)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-16	Ac-FAEKVKDAFKDYFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:326)
[A-8 y Y-12 Intercambiadas]	
Rev-4F-17	Ac-FAEKFKYVKDAFAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:327)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-17	Ac-FADKFKDYVKEAFKFWENH ₂ (ID SEQ N°:328)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-17	Ac-FADKFKYVKDAFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:329)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-17	Ac-FAEKFKDYVKEAFKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:330)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-17	Ac-FAEKFKDYVKDAFAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:331)
[V-9 y F-13 son intercambiadas]	
Rev-4F-18	Ac-FAEKFKAEFKDYVAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:332)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-18	Ac-FADKFKDAFKEYVAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:333)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-18	Ac-FADKFKEAFKDYVAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:334)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-18	Ac-FAEKFKDAFKEYVAKFWDNH ₂ (ID SEQ N°:335)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-18	Ac-FAEKFKDAFKDYVAKFWENH ₂ (ID SEQ N°:336)
[V-9 y F-16 Intercambiadas]	
Rev-4F-19	Ac-FAEKFKAEFKDYFAKVWDNH ₂ (ID SEQ N°:337)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-19	Ac-FADKFKDAFKEYFAKVWENH ₂ (ID SEQ N°:338)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-19	Ac-FADKFKEAFKDYFAKVWENH ₂ (ID SEQ N°:339)

[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-19	Ac-FAEKFKDAFK E YFAKVWD-NH ₂ (ID SEQ N°:340)
Intercambio D-E]-4-Rev-4F-19	Ac-FAEKFKDAFKDYFAKVW E -NH ₂ (ID SEQ N°:341)
[Y-12 y F-16 son intercambiadas Rev-4F-20	Ac-FAEKFK E AVKDFFAKYWD-NH ₂ (ID SEQ N°:342)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-20	Ac-FADKFKDAVK E FFAKYWE-NH ₂ (ID SEQ N°:343)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-20	Ac-FADKFK E AVKDFFAKYWE-NH ₂ (ID SEQ N°:344)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-20	Ac-FAEKFKDAVK E FFAKYWD-NH ₂ (ID SEQ N°:345)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-20	Ac-FAEKFKDAVKDFFAKYWE-NH ₂ (ID SEQ N°:346)
[W-1, F-6 y K-17 Rev 4F] Rev-4F-21	Ac-WAEKFF E AVKDYFAKF K D-NH ₂ (ID SEQ N°:347)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-7	Ac-WADKFFDAVK E YFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:348)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-7	Ac-WADKFF E AVKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:349)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-7	Ac-WAEKFFDAVK E YFAKF D -NH ₂ (ID SEQ N°:350)
Intercambio D-E]-4-Rev-4F-7	Ac-WAEKFFDAVKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:351)
[W-5, F-6 y K-17 Rev-4F] Rev-4F-22	Ac-FAEKWFEAVKDYFAKF K D-NH ₂ (ID SEQ N°:352)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-22	Ac-FADKWFDAVK E YFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:353)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-22	Ac-FADKWF E AVKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:354)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-22	Ac-FAEKWFDAVK E YFAKF D -NH ₂ (ID SEQ N°:355)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-22	Ac-FAEKWFDAVKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:356)
[V-6, W-9, K-17 Rev-4F] Rev-4F-23	Ac-FAEKFVEAWKDYFAKF K D-NH ₂ (ID SEQ N°:357)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-23	Ac-FADKFVDAWK E YFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:358)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-23	Ac-FADKFVEAWKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:359)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-23	Ac-FAEKFVDAWK E YFAKF D -NH ₂ (ID SEQ N°:360)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-23	Ac-FAEKFVDAWKDYFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:361)
[Y-2, A-4, W-12, K-17 Rev-4F] Rev-4F-24	Ac-FYEKFAEAVKDWFAKF K D-NH ₂ (ID SEQ N°:362)
[Intercambio D-E]-1-Rev-4F-24	Ac-FYDKFADAVK E WFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:363)
[Intercambio D-E]-2-Rev-4F-24	Ac-FYDKFAEAVKDWFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:364)
[Intercambio D-E]-3-Rev-4F-24	Ac-FYEKFA D AVK E WFAKF D -NH ₂ (ID SEQ N°:365)
[Intercambio D-E]-4-Rev-4F-24	Ac-FYEKFA D AVKDWFAKF E -NH ₂ (ID SEQ N°:366)

Es posible identificar fiablemente los péptidos biológicamente activos y útiles. Así pues, por ejemplo, los siguientes péptidos han sido identificados como activos: 3F1; 3F2; 4F las formas reversas (retro) de los mismos y las formas retro-inversas de los mismos. Las asociaciones lípido-péptido pueden comprender un péptido de 18 aminoácidos de longitud y forma una hélice anfipática de clase A. En donde el péptido tiene la composición de aminoácidos de 2 aspartatos, 2 glutamatos, 4 lisinas, 1 triptófano, 1 tirosina, no más de 1 leucina, no más de 1 valina, no menos de 1 y no más de 3 alaninas, y con 3 a 6 aminoácidos del grupo: fenilalanina, alfa-naftalina, beta-naftalina, histidina, y contiene incluso 9 o 10 aminoácidos sobre la cara polar en una representación de rueda helicoidal de la hélice anfipática de clase A que incluye 4 aminoácidos con carga positiva a pH neutro, con dos de los residuos cargados positivamente residuando en la interfase entre la cara polar y la cara no polar y con dos de los cuatro residuos cargados positivamente sobre la cara polar que son contiguos y en la cara no polar dos de los residuos de aminoácidos desde el grupo: fenilalanina, alfa-naftalina, beta-naftalina, histidina que son también contiguos y si existen 4 o más aminoácidos de este grupo sobre la cara no polar existen además 2 residuos de este grupo que no son contiguos.

Se presentan aquí cierta clase Y así como la clase A de péptidos anfipáticos helicoidales. Los péptidos anfipáticos helicoidales de clase Y son conocidos por aquellos expertos en la materia (véase por ejemplo Segrest et al. (1992) J. Lipid Res. 33: 141-166; Oram and Heinecke (2005) Physiol Inv. 85: 1343-1372, y similares). Estos péptidos incluyen, pero no están limitados a, un péptido de 18 aminoácidos que forma una hélice anfipática de clase A o una hélice anfipática de clase Y descrita por la formula I:

D X X K Y X X D K X Y D K X K D Y X (ID SEQ N°:367)

I

en donde las D son independientemente Asp o Glu; las K son independientemente Lys o Arg; las X son independientemente Leu, no Leu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, β-Nal, o α-Nal y todos los residuos X están sobre la cara no polar (p. ej., cuando se ve en un diagrama de rueda helicoidal) excepto por uno que puede estar sobre la cara polar entre dos residuos K; las Y son independientemente Ala, His, Ser, Gln, Asn, o Thr sobre la cara no polar (p. ej., cuando se ve en un diagrama de rueda helicoidal) y las Y son independientemente una Ala sobre la cara polar, una His, una Ser, una Gln, una Asn, o una Thr sobre la cara polar (p. ej. cuando se ve en un diagrama de rueda helicoidal), en donde no más de dos K son contiguas (p. ej., cuando se ve en un diagrama de rueda helicoidal); y en donde no más de 3 D son contiguas (p.ej., cuando se ve en un diagrama de rueda helicoidal) y la cuarta D está separada de las otras Ds por una Y. Péptidos ilustrativos de este tipo que incluyen péptidos con histidina, y/o alfa y/o

beta-naftalina se muestran en la Tabla 5. Se contemplan además las formas reversa (retro-), inversa, retro-inversa-, y permutadas circularmente de estos péptidos

Tabla 5	
Nombre corto	Secuencia de péptidos
[A-5>H]4F	Ac-DWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:368)
[A-5>H, D-E intercambiada] 4F	Ac-EWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:369)
[A-5>H, D-1>E]4F	Ac-EWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:370)
[A-5>H, D-8>E]4F	Ac-DWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:371)
[A-5>H, E-12>D]4F	Ac-DWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:372)
[A-5>H, E-16>D]4F	Ac-DWFKHFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:373)
[F-3>H, A-5>F]-4F	Ac-DWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:374)
[F-3>H, A-5>F, D-E intercambiada]-4F	Ac-EWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:375)
[F-3>H, A-5>F, D-1>E]-4F	Ac-EWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:376)
[F-3>H, A-5>F, D-8>E]-4F	Ac-DWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:377)
[F-3>H, A-5>F, E-12>D]-4F	Ac-DWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:378)
[F-3>H, A-5>F, E-16>D]-4F	Ac-DWHKFFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:379)
[A-5>F, F-6>H]4F	Ac-DWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:380)
[A-5>F, F-6>H, D-E intercambiadas]4F	Ac-EWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:381)
[A-5>F, F-6>H, D-1>E]4F	Ac-EWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:382)
[A-5>F, F-6>H, D-8>E]4F	Ac-DWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:383)
[A-5>F, F-6>H, E-12>D]4F	Ac-DWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:384)
[A-5>F, F-6>H, E-16>D]4F	Ac-DWFKFHYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:385)
[A-5>V, V-10>H]4F	Ac-DWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:386)
[A-5>V, V-10>H, D-E intercambiadas]4F	Ac-EWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:387)
[A-5>V, V-10>H, D-1>E]4F	Ac-EWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:388)
[A-5>V, V-10>H, D-8>E]4F	Ac-DWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:389)
[A-5>V, V-10>H, E-12>D]4F	Ac-DWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:390)
[A-5>V, V-10>H, E-16>D]4F	Ac-DWFKVFYDKHAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:391)
[A-17>H]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:392)
[A-17>H, D-E intercambiada]4F	Ac-EWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:393)
[A-17>H, D-1>E]4F	Ac-EWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:394)
[A-17>H, D-8>E]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:395)
[A-17>H, E-12>D]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:396)
[A-17>H, E-16>D]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:397)
[A-17>F, F-18>H]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:398)
[A-17>F, F-18>H, D-E intercambiadas]4F	Ac-EWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:399)
[A-17>F, F-18>H, D-1>E]-4F	Ac-EWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:400)
[A-17>F, F-18>H]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:401)
[A-17>F, F-18>H, D-8>E]-4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:402)
[A-17>F, F-18>H, E-12>D]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:403)
[A-17>F, F-18>H, E-16>D]-4F	Ac-DWFKAFYDKVAEKFKDAF-NH ₂ (ID SEQ N°:404)
Rev-4F	Ac-FAEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:405)
[A-2>H]Rev4F	Ac-FHEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:406)
Rev-[A-2>H, D>E]-4F	Ac-FHEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:407)
Rev-[A-2>H, E>D]4F	Ac-FHDKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:408)
[A-2>H, D-E intercambiadas]Rev-4F	Ac-FHDKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:409)
[A-2>H, E-3>D]Rev-4F	Ac-FHDKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:410)
[A-2>H, E-7>D]Rev-4F	Ac-FHEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:411)
[A-2>2H, D-11>E]Rev-4F	Ac-FHEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:412)
[A-2>H, D-18>E]Rev-4F	Ac-FHEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:413)
[F-1>H, A-2>F]Rev-4F	Ac-HFEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:414)
[F-1>H, A-2>F, D-E intercambiadas]Rev-4F	Ac-HFDKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:415)
[F-1>H, A-2>F, D>E]Rev-4F	Ac-HFEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:416)
[F-1>H, A-2>F, E-3>D]Rev-4F	Ac-HFDKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:417)
[F-1>H, A-2>F, E-7>D]Rev-4F	Ac-HFEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:418)
[F-1>H, A-2>F, D-11>E]Rev-4F	Ac-HFEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:419)
[F-1>H, A-2>F, D-18>E]Rev-4F	Ac-HFEKFKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:420)
[A-2>F, F-5>H] Rev D-4F	Ac-FFEKHKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:421)
[A-2>F, F-5>H, D-E intercambiadas]Rev D-4F	Ac-FFDKHKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:422)
[A-2>F, F-5>H, D>E]Rev D-4F	Ac-FFEKHKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:423)
[A-2>F, F-5>H, E>D]Rev D-4F [	Ac-FFDKHKDAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:424)

A-2>F, F-5>H, E-3>D]Rev	Ac-FFDKHKEAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:425)
D-4F [A-2>F, F-5>H, D-11>E]Rev D-4F	Ac-FFEKHKEAVKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:426)
[A-2>F, F-5>H, D-18>E]Rev D-4F	Ac-FFEKHKEAVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:427)
[A-2>V, V-9>H]Rev D-4F	Ac-FVEKFKEAHKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:428)
[A-2>V, V-9>H, D- E intercambiadas]Rev D-4F	Ac-FVDKFKDAHKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:429)
[A-2>V, V-9>H, D>E]Rev D-4F	Ac-FVEKFKEAHKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:430)
[A-2>V, V-9>H, E>D]Rev D-4F	Ac-FVDKFKDAHKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:431)
[A-2>V, V-9>H, E-3>D]Rev D-4F	Ac-FVDKFKEAHKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:432)
[A-2>V, V-9>H, E-7>D]Rev D-4F	Ac-FVEKFKEAHKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:433)
[A-2>V, V-9>H, D-11>E]Rev D-4F	Ac-FVEKFKEAHKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:434)
[A-2>V, V-9>H, D-18>E]Rev D-4F	Ac-FVEKFKEAHKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:435)
[A-8>H]Rev-4F	Ac-FAEKFKEHVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:436)
[A-8>H,D-E intercambiadas]Rev-4F	Ac-FADKFKDHVKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:437)
[A-8>H, D>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKEHVKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:438)
[A-8>H, E>D]Rev-4F	Ac-FADKFKDHVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:439)
[A-8>H, E-3>D]Rev-4F	Ac-FADKFKEHVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:440)
[A-8>H, E-7>D]Rev-4F	Ac-FAEKFKDHVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:441)
[A-8>H, D-11>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKEHVKEYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:442)
[A-8>H, D-18>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKEHVKDYFAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:443)
[A-8>F, F-13>H]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKDYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:444)
[A-8>F, F-13>H, D-E intercambiadas]Rev-4F	Ac-FADKFKDFVKEYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:445)
[A-8>F, F-13>H, E-3>D]Rev-4F	Ac-FADKFKFVKDYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:446)
[A-8>F, F-13>H, E-7>D]Rev-4F	Ac-FAEKFKDFVVKDYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:447)
[A-8>F, F-13>H, E>D]Rev-4F	Ac-FADKFKDFVVKDYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:448)
[A-8>F, F-13>H, D>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKKEYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:449)
[A-8>F, F-13>H, D-11>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKKEYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:450)
[A-8>F, F-13>H, D-18>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKDYHAKFW-NH ₂ (ID SEQ N°:451)
[A-8>F, F16>H]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKDYFAKHWD-NH ₂ (ID SEQ N°:452)
[A-8>F, F16>H, D-E intercambiadas]Rev-4F	Ac-FADKFKDFVKEYFAKHWE-NH ₂ (ID SEQ N°:453)
[A-8>F, F16>H, D>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKKEYFAKHWE-NH ₂ (ID SEQ N°:454)
[A-8>F, F16>H, E>D]Rev-4F	Ac-FADKFKDFVVKDYFAKHWD-NH ₂ (ID SEQ N°:455)
[A-8>F, F16>H, E- 3>D]Rev-4F	Ac-FADKFKFVKDYFAKHWD-NH ₂ (ID SEQ N°:456)
[A-8>F, F16>H, E-7>D]Rev-4F	Ac-FAEKFKDFVVKDYFAKHWD-NH ₂ (ID SEQ N°:457)
[A-8>F, F16>H, D- 11>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKKEYFAKHWD-NH ₂ (ID SEQ N°:458)
[A-8>F, F16>H, D-18>E]Rev-4F	Ac-FAEKFKFVKDYFAKHWE-NH ₂ (ID SEQ N°:459)

Ejemplos de análogos de clase A 4F y Rev 4F con beta-Nph. De manera similar, análogos alfa-Nph pueden ser denotados. De manera similar a los análogos mencionados encima, His puede ser incorporado en análogos Nph. Son posibilidades adicionales los análogos D>E, los análogos E>E y los análogos conmutados D-E, de manera similar a los análogos descritos encima,

5

4Nph	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVAEK <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:460)
[D-E intercambiadas] 4Nph	Ac- <u>EW</u> <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> Y <u>EK</u> VAD <u>K</u> <u>Nph</u> K <u>DAN</u> <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:461)
[D>E]4Nph	Ac- <u>EW</u> <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> Y <u>EK</u> VAEK <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:462)
[E>D]4Nph	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVA <u>D</u> K <u>Nph</u> K <u>DAN</u> <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:463)
[D-1>E]4Nph	Ac- <u>EW</u> <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVAEK <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:464)
[D-8>E]4Nph	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> Y <u>EK</u> VAEK <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:465)
[E-12>D]4Nph	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVA <u>D</u> K <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:466)
[E-16>D]4Nph	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVAEK <u>Nph</u> K <u>DAN</u> <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:467)

15

Como se describe encima para 4Nph, un mínimo de 7 análogos adicionales por cada uno de los análogos dados a continuación.

[F-3, 6,>Nph]4F	Ac-DW <u>Nph</u> KAN <u>Nph</u> YDKVAEK <u>F</u> KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:468)
[F-14, 18>Nph]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEK <u>Nph</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:469)
[[F-3>Nph]4F	Ac-DW <u>Nph</u> KAFYDKVAEK <u>F</u> KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:470)
[F-6>Nph]4F	Ac-DWFKAN <u>Nph</u> YDKVAEK <u>F</u> KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:471)
[F-14>Nph]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEK <u>Nph</u> KEAF-NH ₂ (ID SEQ N°:472)
[F-18>Nph]4F	Ac-DWFKAFYDKVAEK <u>F</u> KEAN <u>Nph</u> -NH ₂ (ID SEQ N°:473)

25

Para cada uno de los análogos descritos a continuación, un mínimo de 7 análogos adicionales es posible, así como se describe encima intercambiando D-E, D>E y E>D y análogos únicos D o E.

Rev-4Nph Ac-NphAEKNphKEAVKDYNphAKNphWD-NH₂ (ID SEQ N°:474)

5	[F-3, 6>Nph]Rev	Ac- Nph AEK Nph KEAVKDYFAKFW-NH2 (ID SEQ N°:475)
	4F [F-13, 16]Rev-4F	Ac-FAEKFK Nph AEK Nph WD-NH2 (ID SEQ N°:476)
	[F-3>Nph]Rev-4F	Ac- Nph AEKFKAEVAKDYFAKFW-NH2 (ID SEQ N°:477)
	[F-6>Nph]Rev-4F	Ac-FAEK Nph KEAVKDYFAKFW-NH2 (ID SEQ N°:478)
	[F-13>Nph]Rev-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDY Nph AKFW-NH2 (ID SEQ N°:479)
	[F-16>Nph]Rev-4F	Ac-FAEKEKEAVKDYFAK Nph WD-NH2 (ID SEQ N°:480)

Para los análogos descritos a continuación, son posibles análogos adicionales incorporando His o alfa-Nph y beta-Nph.

10	Rev-[D>E]-4F	Ac-FAEKFKAEV E YFAKFW E -NH2	(ID SEQ N°:481)
	Rev-[E>D]4F	Ac-FAD K FKD DA VKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:482)
	Rev-R4-4F	Ac-FAE R FR E AVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F REAVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:484)
15	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAEV R DYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:485)
	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDYFA R FW-NH2	ID SEQ N°:486)
	Rev-[D>E]-4F	Ac-FAEKFKAEV E YFAKFW E -NH2	(ID SEQ N°:481)
20	Rev-[E>D]4F	Ac-FAD K FKD DA VKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:482)
	Rev-R4-4F	Ac-FAE R FR E AVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F REAVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:484)
25	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAEV R DYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:485)
	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDYFA R FW-NH2	(ID SEQ N°:486)
	Rev-[D>E]-4F	Ac-FAEKFKAEV E YFAKFW E -NH2	(ID SEQ N°:481)
	Rev-[E>D]4F	Ac-FAD K FKD DA VKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:482)
	Rev-R4-4F	Ac-FAE R FR E AVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F REAVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:484)
30	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAEV R DYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:485)
	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDYFA R FW-NH2	(ID SEQ N°:486)
	Rev-R4-4F	Ac-FAE R FR E AVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F REAVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:487)
	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAEV R DYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:485)
35	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDYFA R FW-NH2	(ID SEQ N°:486)
	Rev-[D>E]-4F	Ac-FAEKFKAEV E YFAKFW E -NH2	(ID SEQ N°:481)
40	Rev-[E>D]4F	Ac-FAD K FKD DA VKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:482)
	Rev-R4-4F	Ac-FAE R FR E AVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F REAVKDYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:484)
45	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAEV R DYFAKFW-NH2	(ID SEQ N°:485)
	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAEVAKDYFA R FW-NH2	(ID SEQ N°:486)

Para cada uno de los análogos a continuación, son posibles análogos adicionales H y Nph usando los ejemplos descritos encima. Cada análogo puede producir 7 análogos con los cambios descritos en los ejemplos dados encima.

50	Rev3F-2	Ac-LFEKFAEAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:488)
	RevR4-3F-2	Ac-LFE R FAEAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:489)
	RevR10-3F2	Ac-LFEKFAEAF R DYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:490)
	RevR15-3F-2	Ac-LFEKFAEAFKDYV A RWKD-NH2 (ID SEQ N°:491)
	RevR17-3F-2	Ac-LFEKFAEAFKDYVAKW R D-NH2 (ID SEQ N°:492)
55	Rev[D>E]3F2	Ac-LFEKFAEAF K EYVAKW K E-NH2 (ID SEQ N°:493)
	Rev[E>D]3F-2	Ac-LF D KFAD DA FKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:494)
	Rev-[E3>D]-3F-2	Ac-LF D KFAEAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:495)
	Rev-[E7>D]-3F-2	Ac-LFEKFA D AFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:496)
	Rev[D11>E]3F-2	Ac-LFEKFAEAF K EYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:497)
60	Rev-[D18>E]3F-2	Ac-LFEKFAEAFKDYVAKW K E-NH2 (ID SEQ N°:498)
	Rev3F-1	Ac-FAEKAW F VKDYFAKLK D -NH2 (ID SEQ N°:499)
	RevR4-3F-1	Ac-FAE R AW F VKDYFAKLK D -NH2 (ID SEQ N°:500)
	RevR10-3F-1	Ac-FAEKAW F V K DYFAKLK D -NH2 (ID SEQ N°:501)
	RevR15-3F-1	Ac-FAEKAW F VKDYFA K LK D -NH2 (ID SEQ N°:502)
65	RevR17-3F-1	Ac-FAEKAW F VKDYFAKL R D-NH2 (ID SEQ N°:503)

	Rev-[D>E]3F-1	Ac-FAEKAWFVKE E YFAKLK E -NH2 (ID SEQ N°:504)
	Rev-[E>D]3F-1	Ac-FAD K AWDFVVDYFAKLKD-NH2 (ID SEQ N°:505)
	Rev-[E3>D]-3F-1	Ac-FAD K AWFVVDYFAKLKD-NH2 (ID SEQ N°:506)
	Rev-[E7>D]3F-1	Ac-FAEKAW D FVVDYFAKLKD-NH2 (ID SEQ N°:507)
5	Rev-[D11>E]3F-1	Ac-FAEKAWFVKE E YFAKLKD-NH2 (ID SEQ N°:508)
	Rev-[D18>E]3F-1	Ac-FAEKAWFVVDYFAKLK E -NH2 (ID SEQ N°:509)
	Rev-5F	Ac-FFEKFKEFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:510)
	Rev-[D>E]5F	Ac-FFEKFKEFVKE E YFAKLW E -NH2 (ID SEQ N°:511)
	Rev-[E>D]5F	Ac-FF D KFK D FVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:512)
10	Rev-R4-5F	Ac-FFE R FKFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:513)
	Rev-R6-5F	Ac-FFEKF R EFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:514)
	Rev-R10-5F	Ac-FFEKFKEFV R DYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:515)
	Rev-R15-5F	Ac-FFEKFKEFVVDYFA R LWD-NH2 (ID SEQ N°:516)
	Rev-[E3>D]-5F	Ac-FF D KFKFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:517)
15	Rev-[E7>D]5F	Ac-FFEKF D FVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:518)
	Rev-[D11>E]-5F	Ac-FFEKFKEFVKE E YFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:519)
	Rev-[D18>E]-5F	Ac-FFEKFKEFVVDYFAKLW E -NH2 (ID SEQ N°:520)
	Rev-5F-2	Ac-F L EKFKEFVVDYFAK F WD-NH2 (ID SEQ N°:521)
	Rev-[D>E]-5F-2	Ac-FLEKFKEFVKE E YFAKF W E-NH2 (ID SEQ N°:522)
20	Rev-[E>D]-5F-2	Ac-FL D KFK E FVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:523)
	Rev-[E3>D]-5F-2	Ac-FL D KFKFVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:524)
	Rev-[E7>D]-5F-2	Ac-FLEKF D FVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:525)
	Rev-[D11>E]-5F-2	Ac-FLEKFKEFVKE E YFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:526)
	Rev-[D18>E]-5F-2	Ac-FLEKFKEFVVDYFAKF W E-NH2 (ID SEQ N°:527)
25	Rev-R4-5F-2	Ac-FLE R FKFVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:528)
	Rev-R6-5F-2	Ac-FLEKF R EFVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:529)
	Rev-R10-5F-2	Ac-FLEKFKEFV R DYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:530)
	Rev-R16-5F-2	Ac-FLEKFKEFVVDYFA R FWD-NH2 (ID SEQ N°:531)
	Rev-6F	Ac-F F EKFKE F FVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:532)
30	Rev-[D>E]-6F	Ac-FFEKFKEFFK E YFAKLW E -NH2 (ID SEQ N°:533)
	Rev-[E>D]-6F	Ac-FF D KFK D FFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:534)
	Rev-R4-6F	Ac-FF E RFKF E FFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:535)
	Rev-R6-6F	Ac-F F EKF R EFFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:536)
	Rev-R10-6F	Ac-FF E KFK E FF R DYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:537)
35	Rev-R14-6F	Ac-FF E RFKEFFVVDYFA R LWD-NH2 (ID SEQ N°:538)
	Rev-[E3>D]-6F	Ac-FF D KFK E FFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:539)
	Rev-[E7>D]-6F	Ac-FFEKEK D FFVVDYFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:540)
	Rev-[D11>E]-6F	Ac-FFEKFKEFFK E YFAKLWD-NH2 (ID SEQ N°:541)
	Rev-[D18>E]-6F	Ac-FFEKFKEFFVVDYFAKLW E -NH2 (ID SEQ N°:542)
40	Rev-4F	Ac-FAEKFKAVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:543)
	Rev-[D>E]-4F	Ac-FAEKFKAVK E YFAKF W E-NH2 (ID SEQ N°:481)
	Rev-[E>D]4F	Ac-FAD K FK D AVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:482)
	Rev-R4-4F	Ac-FA E R R FAVKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:483)
	Rev-R6-4F	Ac-FAEK F R E AVVDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:484)
45	Rev-R10-4F	Ac-FAEKFKAV R DYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:485)
	Rev-R14-4F	Ac-FAEKFKAVVDYFA R FWD-NH2 (ID SEQ N°:486)
	4F-2	Ac-DKWKAVYDKFAEAFKEFF-NH2 (ID SEQ N°:544)
	[D>E]-4F-2	Ac-EKWKAVYKFAEAFKEFF-NH2 (ID SEQ N°:545)
50	[E>D]-4F-2	Ac-DKWKAVYDKFAD A FK D FF-NH2 (ID SEQ N°:546)
	R2-4F-2	Ac-DR R WKAVYDKFAEAFKEFF-NH2 (ID SEQ N°:547)
	R4-4F-2	Ac-DKWR A VYDKFAEAFKEFF-NH2 (ID SEQ N°:548)
	R9-4F-2	Ac-DKWKAVYDR R FAEAFKEFF-NH2 (ID SEQ N°:549)
	R14-4F-2	Ac-DKWKAVYDKFAEAF R EFF-NH2 (ID SEQ N°:550)
55	Rev4F-2	Ac-FFEKF A EAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:551)
	Rev-[D>E]-4F-2	Ac-FFEKF A EAFK E YVAKWK E -NH2 (ID SEQ N°:552)
	Rev-[E>D]-3F-2	Ac-FF D KFAD A FKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:553)
	Rev-R4-4F-2	Ac-FF E R R FAEAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:554)
	Rev-R10-4F-2	Ac-EFER R FAEAF R DYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:555)
60	Rev-R15-4F-2	Ac-FFEKF A EAFKDYVAKW R D-NH2 (ID SEQ N°:556)
	Rev-R17-4F-2	Ac-FF E R R FAEAFKDYVAKW R D-NH2 (ID SEQ N°:557)
	Rev-[E3>D]-4F-2	Ac-FF D KFAEAFKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:558)
	Rev-[E7>D]-4F-2	Ac-FFEKFAD A FKDYVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:559)
	Rev-[D11>E]-4F-2	Ac-FFERFAEAFK E YVAKWKD-NH2 (ID SEQ N°:560)
65	Rev-[D18>E]-4F-2	Ac-FFERFAEAFKDYVAKW K E-NH2 (ID SEQ N°:561)
	Rev-7F	Ac-FFEKFKEFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:562)

	Rev-[E>D]-7F	Ac-FFDKFKDFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:563)
	Rev-[D>E]-7F	Ac-FFEKFKEFFKE E YFAKFWE-NH2 (ID SEQ N°:564)
	Rev-R4-7F	Ac-FFERFKKEFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:565)
	Rev-R6-7F	Ac-FFEKF R EFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:566)
5	Rev-R10-7F	Ac-FFEKFKEFF R DYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:567)
	Rev-R14-7F	Ac-FFEKFKEFFKDYFA R FW-NH2 (ID SEQ N°:568)
	Rev-[E3>D]-7F	Ac-FFDKFKKEFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:569)
	Rev-[E7>D]-7F	Ac-FFEKF K DFFKDYFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:570)
	Rev-[D11>E]-7F	Ac-FFEKFKEFFKE E YFAKFWD-NH2 (ID SEQ N°:571)
10	Rev-[D18>E]-7F	Ac-FFEKFKEFFKDYFAKFWE-NH2 (ID SEQ N°:572)

Se observa además que cualquiera de los péptidos descritos aquí puede comprender aminoácidos no naturales además de o en el lugar de los correspondientes aminoácidos naturales identificados aquí. Tales modificaciones incluyen, pero no están limitados a, acetilación, amidación, formulación, metilación, salación, y similares. Aminoácidos no naturales ilustrativos incluyen, pero no están limitados a ornitina, norleucina, norvalina, N-metilvalina, 6-N-metilisina, N-metilisoleucina, N-metilglicina, sarcosina, inosina, alo-isoleucina, isodesmolisina, 4-hidroxiprolina, 3-hidroxiprolina, alo-hidroxilisina, hidroxilisina, N-etilaparagina, N-etilglicina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,2'-diaminopropionico, desmosina, ácido 2,4-diaminobutirico, ácido 2-aminopimelico, ácido 3-aminoisobutirico, ácido 2-aminoisobutirico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 6-aminocaproico, ácido 4-aminobutirico, ácido 2-aminobutirico, beta-alanina, ácido 3-aminoadipico, ácido 2-aminoadipico, y similares. En ciertos aspectos, uno o más de los aminoácidos "naturales" de los péptidos descritos aquí, pueden ser sustituidos con los correspondientes aminoácidos no naturales (p. ej. como se describe encima).

En ciertos aspectos, esta invención contempla el uso particular de lisinas modificadas. Tales modificaciones incluyen, sin estar limitadas a, la modificación de biotina de épsilon lisinas y/o metilación de las épsilon lisinas. Péptidos ilustrativos que comprenden épsilon lisinas metiladas incluyen, sin estar limitadas a: Ac-D-W-F-K(eCH₃)₂-A-F-Y-D-K(eCH₃)₂-V-A-E-K(eCH₃)₂-2-F-K(eCH₃)₂-E-A-F-NH(CH₃)₂ (ID SEQ N°:573) y: Ac-DWFK(eCH₃)₂AFYDK(eCH₃)₂VAEK(eCH₃)₂FK(eCH₃)₂EAF-NH(CH₃) (ID SEQ N°:574). Otros aminoácidos modificados incluyen, sin estar limitados a, análogos de ornitina y análogos de homocisteína (en lugar de (CH₂)₄-NH₂ para Lis puede ser -(CH₂)₂-NH₂ para Haa y -(CH₂)₃-NH₂ para Orn] y similares. Se observa que estas modificaciones son ilustrativas y no están intencionadas a ser limitantes. Los análogos ilustrativos 4F que poseen aminoácidos modificados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Análogos ilustrativos que comprenden aminoácidos modificados.

Derivado de εN-Dimetil-Lys de 4F (εN-Dime)

Ac-D-W-F-K(εN-Dime)-A-F-Y-D-K(εN-Dime)-V-A-E-K(εN-Dime)-F-K(εN-Dime)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:575)
Ac-D-W-F-K(εN-Dime)-A-F-Y-D-K(εN-Dime)-V-A-E-K(εN-Dime)-F-K((εN-Dime)-E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:576)
Ac-D-W-F-K(εN-Dime)-A-F-Y-D-K(εN-Dime)-V-A-E-K(εN-Dime)-F-K(εN-Dime)-E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:577)

Derivados de εN-Dietil-Lys de 4F (εN-Diet)

Ac-D-W-F-K(εN-Diet)-A-F-Y-D-K(εN-Diet)-V-A-E-K(εN-Diet)-F-K(εN-Diet)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:578)
Ac-D-W-F-K(εN-Diet)-A-F-Y-D-K(εN-Diet)-V-A-E-K(εN-Diet)-F-K(εN-Diet)-E-A-F-NH-Et (ID SEQ N°:579)
Ac-D-W-F-K(εN-Diet)-A-F-Y-D-K(εN-Diet)-V-A-E-K(εN-Diet)-F-K(εN-Diet)-E-A-F-NH-(Et) ₂ (ID SEQ N°:580)

Derivado de εN-Monometil-Lys de 4F (εN-Me)

Ac-D-W-F-K(εN-Me)-A-F-Y-D-K(εN-Me)-V-A-E-K(εN-Me)-F-K(εN-Me)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:581)
--

Ac-D-W-F-K(ϵ N –Me)-A-F-Y-D-K(ϵ N –Me)-V-A-E-K(ϵ N –Me)-F-K(ϵ N –Me)- E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:582)
Ac-D-W-F-K(ϵ N –Me)-A-F-Y-D-K(ϵ N –Me)-V-A-E-K(ϵ N –Me)-F-K(ϵ N –Me)- E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:583)
Derivado ϵ N-etilLys de 4F (ϵ N –Et)
Ac—D-W-F-K(ϵ N –Et) -A-F-Y-D-K(ϵ N –E0-V-A-E-K(ϵ N –Et)-F-K(ϵ N –Et)-E- A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:584)
Ac—D-W-F-K(ϵ N –Et)-A-F-Y-D-K(ϵ N –E0-V-A-E-K(ϵ N –Et)-F-K(ϵ N –E0-E- A-F-NH-Et (ID SEQ N°:585)
Ac—D-W-F-K(ϵ N –Et)-A-F-Y-D-K(ϵ N –Et)-V-A-E-K(ϵ N –Et)-F-K(ϵ N –Et)-E- A-F-NH-(Et) ₂ (ID SEQ N°:586)
Análogos HomoLys de 4F (hK) (--CH ₂) ₅ -NH ₂
Ac-D-W-F-hK-A-F-Y-D-hK-V-A-E-hK-F-hK-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:587)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N-Dime)-A-F-Y-D-hK(ϵ N -Dime)-V-A-E-hK(ϵ N -Dime)-F- hK(ϵ N -Dime)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:588)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N -Dime)-A-F-Y-D-hK(ϵ N -Dime)-V-A-E-hK(ϵ N -Dime)-F- hK(ϵ N -Dime)-E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:589)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N -Dime) - A -F -Y - D - hK(ϵ N -Dime)-V-A-E-hK(ϵ N -Dime)-F- hK(ϵ N -Dime)-E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:590)
Ac—D-W-F-hK(ϵ N -Diet)-A-F-Y-D-hK(ϵ N -Diet)-V-A-E-hK(ϵ N -Diet)-F- hK(ϵ N -Diet)-E-A-F-NH-Et (ID SEQ N°:591)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Me)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Me)-V-A-E-hK(ϵ N –Me)-F- hK(ϵ N –Me)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:592)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Me)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Me)-V-A-E-hK(ϵ N –Me)-F- hK(ϵ N –Me)-E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:593)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Me)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Me)-V-A-E-hK(ϵ N –Me)-F- hK(ϵ N –Me)-E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:594)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Et)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Et)-V-A-E-hK(ϵ N –Et)-F- hK(ϵ N –Et)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:595)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Et)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Et)-V-A-E-hK(ϵ N –Et)-F- hK(ϵ N –Et)-E-A-F-NH-Et (ID SEQ N°:596)
Ac-D-W-F-hK(ϵ N –Et)-A-F-Y-D-hK(ϵ N –Et)-V-A-E-hK(ϵ N –Et)-F- hK(ϵ N –Et)-E-A-F-NH-(Et) ₂ (ID SEQ N°:597)
4F analogos en los cuales K es remplazada por O (O=Ornitina, --(CH ₂) ₃ -NH ₂)
Ac-D-W-F-O-A-F-Y-D-O-V-A-E-O-F-O-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:598)
Ac-D-W-F-O(δ N-Dime) -A-F -Y- D-O(δ N-Dime)-V-A-E-O(δ N-Dime)-F-O(δ N-Dime)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:599)

Ac-D-W-F-O(δ N-Dime)-A-F-Y-D-(δ N-Dime)-V-A-E-O(δ N-Dime)-F-O(δ N-Dime)-E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:600)
Ac-D-W-F-O(δ N-Dime)-A-F-Y-D-O(δ N-Dime)-V-A-E-O(δ N-Dime)-F-O(δ N-Dime)-E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:601)
Ac-D-W-F-O(δ N-Diet)-A-F-Y-D-O(δ N-Diet)-V-A-E-O(δ N-Diet)-F-O(δ N-Diet)-E-A-F-NH-Et (ID SEQ N°:602)
Ac-D-W-F-O(δ N-Me)-A-F-Y-D-O(δ N-Me)-V-A-E-O(δ N-Me)-F-O(δ N-Me)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:603)
Ac-D-W-F-O(δ N-Me)-A-F-Y-D-O(δ N-Me)-V-A-E-O(δ N-Me)-F-O(δ N-Me)-E-A-F-NH-Me (ID SEQ N°:604)
Ac-D-W-F-O(δ N-Me)-A-F-Y-D-O(δ N-Me)-V-A-E-O(δ N-Me)-F-O(δ N-Me)-E-A-F-N-(Me) ₂ (ID SEQ N°:605)
Ac-D-W-F-O(δ N-Et)-A-F-Y-D-O(δ N-Et)-V-A-E-O(δ N-Et)-F-O(δ N-Et)-E-A-F-NH ₂ (ID SEQ N°:606)
Ac-D-W-F-O(δ N-Et)-A-F-Y-D-O(δ N-Et)-V-A-E-O(δ N-Et)-F-O(δ N-Et)-E-A-F-NH-Et (ID SEQ N°:607)
Ac-D-W-F-O(δ N-Et)-A-F-Y-D-O(δ N-Et)-V-A-E-O(δ N-Et)-F-O(δ N-Et)-E-A-F-NH-(Et) ₂ (ID SEQ N°:608)

iii. Péptidos de dominio dual

5 Se describen también péptidos de dominio dual. Los péptidos de dominio dual pueden ser miméticos sintéticos de Apo E que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de la apolipoproteína E descritos aquí y de las asociaciones lípido - péptido descritas, en donde dicho dominio de unión a receptor esta covalentemente unido a dicha asociación lípido - péptido.

10 Además se presentan miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína B y de las asociaciones presentadas lípido - péptido, en donde dicho dominio de unión al receptor esta covalentemente unido a dicha asociación lípido - péptido. Ejemplos no limitantes de los miméticos sintéticos de Apo E descritos se proporcionan en la Tabla 7. Los miméticos sintéticos de Apo E pueden además estar protegidos N-terminalmente usando grupos acetilo y aminos.

Tabla 7 – Ejemplos no limitantes de los miméticos de Apo E sintéticos presentados	
Dominio de unión a receptor de Apo E	Asociaciones Lípido-Péptido
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKLPRKRLR (ID SEQ N°:8)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRMRKRLVR (ID SEQ N°:9)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
MRKLRKRVLR (ID SEQ N°:10)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRRLRRRLR (ID SEQ N°:11)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:12)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWFKAFYDKVAEFKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWFKAFYDKVAEFKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKLRKRLR (ID SEQ N°:4)	DWFKAFYDKVAEFKEAF (ID SEQ N°:16)

LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKLPKRLLR (ID SEQ N°:8)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRMVRKRLVR (ID SEQ N°:9)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
MRKLRKRVLRL (ID SEQ N°:10)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRRLRRLLR (ID SEQ N°:11)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:12)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)

En un aspecto presentado, los miméticos sintéticos de Apo E, consisten en un dominio de unión al receptor de apolipoproteína E que comprende la secuencia de aminoácidos LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:12); y de una asociación lípido - péptido. Como tal, el dominio de unión al receptor reemplaza a dos residuos de leucina (L) en las posiciones 148 y 149 de LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:4) (hApoE[141-150], LRKLRKRLLR; ID SEQ N°:4) con dos residuos de fenilalanina (F).

En otro aspecto de esta publicación, los miméticos sintéticos de Apo E comprenden: un dominio de unión a lípido de apolipoproteína E que está compuesto de la secuencia de aminoácidos E-W-L-K-A-F-Y-D-K-V-F-E-K-F-K-E-A-F (ID SEQ N°:28); y de un dominio de unión al receptor del péptido, en donde dicho dominio de unión de lípido esta covalentemente unido a dicho dominio de unión de receptor de péptido. Como tal, el dominio de unión de lípido reemplazó dos residuos de leucina (L) de DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5) (18A) con dos residuos de fenilalanina (F) resultando en la secuencia DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16), también denominado como 18A modificado o m18A).

a. Péptidos de dominio conmutado

Además se presentan miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína E presentados y de las asociaciones lípido-péptido presentadas, en donde dicho dominio de unión al receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido en un dominio de orientación intercambiada. Se describen también miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína B descritos y de las asociaciones lípido-péptido descritas, en donde dicho dominio de unión al receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido en un dominio de orientación intercambiada. Estos péptidos pueden ser denotados como “dominio intercambiado” “intercambiado dominio” o péptidos “intercambiados”. Por ejemplo, se presentan aquí miméticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína E descritos y las asociaciones descritas lípido-péptido, en donde dicho dominio de unión al receptor esta covalentemente unido a dicha asociación de lípido-péptido en un dominio de orientación intercambiada a aquellos descritos anteriormente y en la Tabla 7. Específicamente, la asociación lípido-péptido está covalentemente unida a un dominio de unión a receptor de apolipoproteína E tal que la asociación lípido-péptido está en el terminal N del péptido sintético que mimetiza la apolipoproteína E. Ejemplos no limitantes de los miméticos de Apo E sintéticos se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8 – Ejemplos no limitantes de los miméticos de Apo E sintéticos descritos

<u>Asociaciones lípido-péptido</u>	<u>Dominio de unión a receptor de Apo E</u>
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:6)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:6)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:6)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKLPKRLLR (ID SEQ N°:8)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRMVRKRLVR (ID SEQ N°:9)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	MRKLRKRVLRL (ID SEQ N°:10)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRRLRRLLR (ID SEQ N°:11)
DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)	LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:12)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:4)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:4)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKLRKRLLR (ID SEQ N°:4)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKLPKRLLR (ID SEQ N°:8)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRMVRKRLVR (ID SEQ N°:9)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	MRKLRKRVLRL (ID SEQ N°:10)

DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRRLRRLLR (ID SEQ N°:11)
DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)	LRKLKRFFR (ID SEQ N°:12)

Los dominios intercambiados descritos de miméticos sintéticos de Apo E pueden además estar protegidos N-terminalmente usando grupos acetilo y amino.

5 b. Péptidos con orientación inversa

Además se describen miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína E y de las asociaciones lípido-péptido descritas, en donde dicho dominio de unión a receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido en una orientación inversa. Por ejemplo, se describen miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión a receptor descritos de apolipoproteína E y de las asociaciones lípido-péptido descritas, en donde tanto la secuencia del dominio de unión al receptor o la secuencia de la asociación lípido-péptido o ambas secuencias están en una orientación inversa. Se describen también miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en una combinación de los dominios de unión al receptor de apolipoproteína B descritos y de las asociaciones lípido-péptido descritas, en donde dicho dominio de unión al receptor esta unido covalentemente a dicha asociación lípido-péptido en una orientación inversa. Ejemplos no limitantes de los miméticos de Apo E sintéticos descritos se proporcionan en la tabla 9.

Tabla 9 – Ejemplos no limitantes de miméticos sintéticos de Apo E	
Dominios de unión al <u>receptor de Apo E</u>	<u>Asociaciones lípido-péptido</u>
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RMLRKRMKRL (ID SEQ N°:610)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RMLRKRMKRL (ID SEQ N°:610)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLLRKPLKRL (ID SEQ N°:611)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RVLKRKRVNRL (ID SEQ N°:612)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLVRKRLKRM (ID SEQ N°:613)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLLRRRLRRL (ID SEQ N°:614)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RFFRKRLKRL (ID SEQ N°:615)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RLLRKRLKRL (ID SEQ N°:609)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RMLRKRMKRL (ID SEQ N°:610)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RMLRKRMKRL (ID SEQ N°:610)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RLLRKPLKRL (ID SEQ N°:611)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RVLKRKRVNRL (ID SEQ N°:612)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RLVRKRLKRM (ID SEQ N°:613)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RLLRRRLRRL (ID SEQ N°:614)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
RFFRKRLKRL (ID SEQ N°:615)	DWFKAFYDKVAEKFKKEAF (ID SEQ N°:16)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKLPRKLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRMRKRLVR (ID SEQ N°:9)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
MRKLKRVL (ID SEQ N°:10)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRRLRRLLR (ID SEQ N°:6)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKLKRFFR (ID SEQ N°:12)	FAEKLKEAVKDYFAKLWD (ID SEQ N°:616)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKLKRLLR (ID SEQ N°:4)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKMRKRLMR (ID SEQ N°:7)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKLPRKLLR (ID SEQ N°:8)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRMRKRLVR (ID SEQ N°:9)	FAEKKEAVKDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)

MRKLRKRVLRL (ID SEQ N°:10)	FAEKFKAEVVDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRRLRRRLRL (ID SEQ N°:4)	FAEKFKAEVVDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)
LRKLRKRFFR (ID SEQ N°:12)	FAEKFKAEVVDYFAKFWD (ID SEQ N°:617)

c. Péptidos alterados

Además se describen miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en un dominio de unión al receptor de apolipoproteína E y de una asociación lípido-péptido, en donde dicho dominio de unión al receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido, en donde el dominio de unión al receptor de la apolipoproteína es alterado. Por ejemplo, se describe un péptido sintético que mimetiza la apolipoproteína E, que consiste en un dominio de unión al receptor de la apolipoproteína compuesto por la secuencia de aminoácidos D-W-L-K-A-F-V -Y -D-K-V -F-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:69); y una asociación lípido-péptido, en donde dicho dominio de unión a receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido. Se describen también miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en un dominio de unión a receptor de apolipoproteína B y una asociación lípido-péptido, en donde dicho dominio de unión a receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido, en donde el dominio de unión al receptor de apolipoproteína está alterado.

Además se describen miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en un dominio de unión a receptor de apolipoproteína E y una asociación lípido-péptido, en donde dicho dominio de unión al receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido, en donde la asociación lípido-péptido esta alterada. Por ejemplo, se describe aquí un sintético de miméticos de Apo E compuesto por: un dominio de unión a lípido de apolipoproteína E compuesto por la secuencia de aminoácidos E-W-L-K-A-F-V-Y-E-K-V-F-K-L-K-E-F-F (ID SEQ N°:70) y de un dominio de unión al receptor del péptido, en donde dicho dominio a lípido está covalentemente unido a dicho dominio de unión al receptor del péptido.

Se describen también miméticos sintéticos de Apo E, que consisten en: un dominio de unión al receptor de apolipoproteína E y una asociación lípido-péptido, en donde el dominio de unión al receptor está covalentemente unido a dicha asociación lípido-péptido, en donde tanto el dominio de unión al receptor y la asociación lípido-péptido están alterados. Ejemplos no limitantes de los miméticos sintéticos de Apo E alterados se proporcionan en la Tabla 10.

Tabla 10 – Péptidos sintéticos alterados que mimetizan Apolipoproteína E

<u>Nombre</u>	<u>Dominios de unión a receptor de Apo E</u>	<u>Asociaciones Lípido-péptido</u>
hE-Sc18A (hE con Sc18A se refiere también a Sc2F)	LRKLRKRLRL (ID SEQ N°:4)	KAFEEVLAKKFYDKALWD (ID SEQ N°:618)
SchE-18A	LRLRLKLRRL (ID SEQ N°:619)	DWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:5)

Los miméticos sintéticos de Apo E alterados pueden estar además protegidos N- y C terminalmente usando grupos acetilo y amida. Los miméticos sintéticos de Apo E alterados descritos pueden además estar orientados de manera inversa como se describió encima.

d. Conectores

Cualquier conector adecuado se puede usar de acuerdo a la presente invención. Los conectores peptídicos pueden ser seleccionados desde el grupo que consiste en: --CH₂NH--, --CH₂S--, --CH₂—CH₂--, --CH=CH—(cis y trans), --COCH₂--, --CH(OH)CH₂--, --CH₂SO--, etc. mediante métodos conocidos en el campo de especialidad y además descritos en las siguientes referencias: Spatola (1983) p. 267 in Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, New York; Spatola (1983) Vega Data 1(3) Peptide Backbone Modifications. (general review); Morley (1980) Trends Pharm Sei pp. 463-468 (general review); Hudson et al. (1979) Int J PeptProt Res 14:177-185 (--CH₂NH--, CH₂CH₂--); Spatola et al. (1986) Life Sei 38:1243-1249 (--CH₂--S); Hann, (1982) J ChemSoc Perkin Trans I 307-314 (--CH--CH--, cis and trans); Almquist et al. (1980) J Med. Chem. 23:1392-1398 (--COCH₂--); JenningsWhite et al. (1982) Tetrahedron Lett. 23:2533 (--COCH₂--); Szelke et al., European Appln. EP 45665 (1982) CA: 97:39405 (1982) (--CH(OH)CH₂--); Holladay et al. (1983) Tetrahedron Lett 24:4401-4404 (--C(OH)CH₂--); and Hruby (1982) Life Sei., 31:189-199 (--CH₂--S--)).

Un conector no peptídico particularmente preferido es $-\text{CH}_2\text{NH}-$. Tales miméticos de péptidos pueden tener ventajas significantes sobre las características de los polipéptidos, incluyendo, por ejemplo: una producción más económica, una mayor estabilidad química, mejoradas propiedades farmacológicas (vida media, absorción, potencia, eficacia, etc.), antigenicidad reducida, y otros.

En un aspecto, el conector es un conector escindible. Para dar solo algunos ejemplos, conectores escindibles incluyen conectores peptídicos escindible por proteasas, conectores de ácidos nucleicos sensibles a nucleasas, conectores lipídicos sensibles a lipasas, conectores de carbohidratos sensibles a glicosidasa, conectores sensibles de pH, conectores sensibles de hipoxia, conectores foto-escindibles, conectores lábiles de calor, conectores escindibles por encima (por ejemplo, el conector escindible por esterasa), conectores sensibles a ultrasonidos, conectores escindibles por rayos x, etc.

iv. Variantes

El dominio de unión al receptor o la asociación lípido -péptido se puede modificar o alterar como se describe encima. Por ejemplo, el dominio de unión a receptor o asociación lípido - péptido puede ser mutado, alterado, y/o inversamente orientado. Cualquier otra modificación o alteración descrita aquí para los polipéptidos de dominio dual puede además usarse para los péptidos de dominio único.

Se contemplan también muchas otras variantes o derivados de los péptidos descritos aquí. Por ejemplo, los péptidos alterados pueden además orientarse a la inversa, o pueden estar en una orientación intercambiada. Además, los péptidos orientados a la inversa pueden estar en una orientación intercambiada. Se contemplan también todas las otras combinaciones descritas para los péptidos. Se han descrito aquí ejemplos no limitantes de los péptidos (véase Tablas 1-5, por ejemplo). Tal y como se usa aquí, el término "análogo" se usa de manera intercambiada con "variante" y "derivado". Se entiende bien por los expertos en la materia que variantes y derivados pueden incluir modificaciones en la secuencia de aminoácidos. Tales modificaciones en la secuencia de aminoácidos pueden estar dentro de una o más de las tres clases: variantes sustanciales, insercionales o delecionales. Como inserciones se incluyen fusiones terminales amino y/o carboxilo, así como inserciones intra-secuencias de un único o múltiples residuos de aminoácidos. Las inserciones son generalmente más pequeñas que algunas fusiones amino o carboxilo terminal, por ejemplo, del orden de uno a cuatro residuos. Normalmente, se preparan estas variantes mediante mutagénesis sitio-específica de nucleótidos en el ADN codificando la variante, de esa manera produciendo el ADN que codifica la variante, y luego expresando el ADN en un cultivo celular recombinante. Se conocen técnicas para hacer mutaciones sustitucionales en determinados sitios en el ADN teniendo una secuencia conocida, por ejemplo, la mutagénesis del iniciador M13 y la mutagénesis PCR. Las sustituciones de aminoácidos suelen ser de residuos individuales, pero pueden ocurrir en varios lugares diferentes a la vez. Sustituciones, deleciones, inserciones o cualquier combinación de las mismas se pueden combinar para llegar a un derivado o análogo final. Variantes sustitucionales son aquellas en las cuales al menos un residuo ha sido retirado y diferentes residuos han sido insertados en su lugar. Tales sustituciones generalmente son hechas de acuerdo con las Tablas 11 y 12 y son alusivas como sustituciones conservativas.

Se han hecho cambios sustanciales en la función o en la identidad inmunológica seleccionando sustituciones que son menos conservativas que las de la Tabla 11, es decir, seleccionando residuos que difieran más significativamente en su efecto sobre el mantenimiento de (a) la estructura del esqueleto del polipéptido en el área de la sustitución, por ejemplo, como una lámina o una conformación helicoidal, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio objetivo, o (c) la mayor parte de la cadena lateral. Tales sustituciones, las cuales en general se esperan para producir mayores cambios en las propiedades de las proteína, son aquellas en las que: (a) el residuo hidrofílico, por ejemplo serilo o treonilo, es sustituido por (o mediante) un residuo hidrofóbico, e.g., leucilo, isoleucilo, fenilalanilo, valilo o alanilo, triptófano, tirosinilo (b) una cisteína o prolina es sustituida por (o mediante) cualquier otro residuo; (c) un residuo que tiene una cadena lateral electropositiva, por ejemplo, lisilo, arginilo, o histilo es sustituido por (o mediante) un residuo electronegativo, por ejemplo, glutamilo o aspartilo; o (d) un residuo que tiene una cadena lateral abultada, por ejemplo, fenilalanina, es sustituida por (o mediante) uno que no tiene una cadena lateral, por ejemplo, glicina, en este caso, o (e) aumentando el número de sitios para sulfatación y/o glicosilación.

Tabla 11 – Sustituciones de aminoácidos

<u>Residuo original</u>	<u>Ejemplos no limitantes Sustituciones conservativas</u>
Ala	Ser
Arg	Gly; Gln; Lys
Asn	Gln; His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn; Lys
Glu	Asp

Gly	Ala
His	Asn; Gln
Ile	Leu; Val
Leu	Ile; Val
Lys	Arg; Gln
Met	Leu; Ile
oPhe	Met; Leu; Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp; Phe
Val	Ile; Leu

TABLA 12 – Abreviaciones de aminoácidos	
Aminoácido	Abreviaciones
Alanina	Ala (A)
Alosoleucina	Alle
Arginina	Arg (R)
Asparagina	Asn (N)
Ácido Aspartico	Asp (D)
Cisteína	Cys (C)
Ácido Glutámico	Glu (E)
Glutamina	Gln (Q)
Glicina	Gly (G)
Histidina	His (H)
Isoleucina	Ile (I)
Leucina	Leu (L)
Lisina	Lys (K)
Phenilalanina	Phe (F)
Pralina	Pro (P)
Ácido piroglutámico	PGlu (U)
Serina	Ser (S)
Treonina	Thr (T)
Tirosina	Tyr (Y)
Triptófano	Trp (W)
Valina	Val (V)

Se entiende que una manera de definir las variantes y derivados de las proteínas descritas aquí es definir las en términos de homología/identidad para secuencias específicas conocidas. Se describen específicamente variantes de miméticos sintéticos de Apo E y otras proteínas o péptidos aquí presentados los cuales tienen al menos, 70% o al menos 75% o al menos 80% o al menos 85% o al menos 90% o al menos 95% de homología a los miméticos de Apo E recitados aquí de manera específica. Los expertos en la materia entienden fácilmente como determinar la homología entre dos proteínas.

Los polipéptidos se pueden modificar tanto por procesos naturales, tales como el proceso post-translacional, o por técnicas de modificación química que son bien conocidas en la materia. Algunas modificaciones pueden ocurrir en cualquier lugar en el polipéptido, incluyendo el esqueleto peptídico, las cadenas laterales de los aminoácidos y los terminales amino o carboxilo. El mismo tipo de modificación puede estar presente en el mismo grado o en diversos grados en varios sitios en un polipéptido dado. Además, un polipéptido dado puede tener muchos tipos de modificaciones. Las modificaciones incluyen, sin estar limitadas a, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, reticulación covalente o ciclación, agregación covalente de flavina, agregación covalente de una entidad heme, agregación covalente de un nucleótido o de un nucleótido derivado, agregación covalente de un lípido o de un lípido derivado, agregación covalente de un fosfatidilinositol, formación de un puente disulfuro, desmetilación, formación de cisteína o piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glucosilación, formación de un anclaje GPI, hidroxilación, yodación, metilación, cristalización, oxidación, pergilación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, y adición de aminoácidos mediada por ARN de transferencia a proteínas tales como arginilación. (Véase Proteins- Structure and Molecular Properties 2nd Ed., T.E. Creighton, W.H. Freeman and Company, New York (1993); Posttranslational Covalent Modification of Proteins, B.C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pp. 1-12 (1983)).

Variantes pueden además incluir peptidomiméticos. Tal y como se usa aquí, "peptidomimético" significa un mimético de una función de una proteína que incluye alguna alteración de la química normal del péptido. Típicamente, los miméticos de péptidos son secuencias cortas de aminoácidos que, en sus propiedades biológicas, simulan una o

más función(es) de una proteína particular. Los análogos de péptido mejoran alguna propiedad del péptido original, como un aumento de su estabilidad, un aumento de su eficacia, una mejora en su suministro, aumento de su vida media, etc. Se describen métodos para preparar miméticos de péptidos basados en secuencias conocidas de polipéptidos, por ejemplo, en las patentes americanas n°. 5,631,280; 5,612,895; and 5,579,250. El uso de miméticos de péptidos puede implicar la incorporación de un residuo no-aminoácido con enlaces no-amida en una posición determinada. Un aspecto de la presente invención es un mimético de péptido en el que el compuesto tiene unido, un esqueleto peptídico o un componente de aminoácido reemplazado con un simulador adecuado. Algunos ejemplos no limitantes de los aminoácidos que pueden ser adecuados aminoácidos simuladores incluyen β-alanina, ácido L-α-amino butírico, ácido L-γ amino butírico, ácido L-α- amino isobutírico, ácido L-ε-amino caproico, ácido 7-amino heptanoico, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, N-α-Boc-N-α-CBZ-L-lisina, N-ε-Boc-N-α-Fmoc-L-lisina, L-metionina sulfona, L-norleucina, L-norvalina, N-α-Boc-N-δCBZ-L-ornitina, N-δ-Boc-N-α-CBZ-L-ornitina, Boc-p-nitro-L-fenilalanina, Boc-hidroxiprolina, y Boc-L-tioprolinea.

v. Ácidos nucleicos

Tal y como esta especificación discute varias secuencias de péptidos, se entiende que también se describen ácidos nucleicos que pueden codificar esas secuencias de polipéptido. Esto incluiría todas las secuencias degeneradas relacionadas a una secuencia específica de polipéptidos, es decir, todos los ácidos nucleicos con una secuencia que codifica una secuencia particular de polipéptidos, así como todos los ácidos nucleicos, incluyendo los ácidos nucleicos degenerados, codificando las variantes descritas y los derivados de la secuencia de proteína. Por tanto, si bien cada secuencia particular de ácido nucleico puede no estar descrita aquí, se entiende que todas y cada una de las secuencias se presentan y se describen aquí a través de las secuencias de polipéptidos descritas.

vi. Grupos protectores/bloqueadores y Residuos D

Si bien las diversas composiciones descritas aquí pueden mostrarse sin grupos protectores, en ciertos aspectos (por ejemplo, particularmente para administración oral), pueden llevar uno, dos, tres, cuatro o más grupos protectores. Los grupos protectores pueden estar acoplados a los terminales C- y/o N del (los) péptido (s) y/o uno o más residuos internos que comprenden el (los) péptido(s) (por ejemplo, uno o más grupos R sobre los constituyentes de aminoácidos pueden ser bloqueados). Así pues, por ejemplo, en ciertos aspectos, cualquiera de los péptidos descritos aquí puede llevar, por ejemplo, un grupo acetilo protegiendo los terminales amino y/o un grupo amida protegiendo los terminales carboxilo. Un ejemplo de tales "péptidos protegidos duales" es AcLRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF-NH₂ (ID SEQ N°:1) con grupos bloqueadores, cualquiera o ambos de estos grupos protectores puede ser eliminado y/o sustituido con otro grupo protector como se describe aquí. Sin estar sujeto a ninguna teoría, se descubrió de esta invención que el bloqueo en particular de los terminales amino y/o carboxilo de los péptidos objeto de esta invención puede mejorar el suministro oral y puede aumentar la vida media del suero.

Una gran variedad de grupos protectores son adecuados para este propósito. Tales grupos incluyen, pero no están limitados a, acetilo, amida, y grupos alquilo con grupos acetilo y alquilo siendo preferidos en particular para la protección N-terminal y los grupos amina siendo preferidos para la protección terminal con carboxilo. Por ejemplo, los grupos protectores pueden incluir, pero sin estar limitados a, cadenas de alquilo tanto en los ácidos grasos, propeonilo, formilo, y otros. Los grupos protectores de carboxilo que se pueden usar incluyen amidas, ésteres y grupos protectores formadores de éter. Por ejemplo, un grupo acetil se puede usar para proteger los terminales amino y un grupo amida se puede usar para proteger los terminales carboxilo. Estos grupos bloqueadores mejoran la tendencia a formar hélice de los péptidos. Adicionales grupos bloqueadores incluyen grupos alquilo de varias longitudes, e.g., grupos que tienen la fórmula: CH₃(CH₂)_nCO en donde n oscila entre 1 y 20, preferiblemente entre 1 y 16 o 18, más preferiblemente entre 3 y 13, y más preferiblemente entre 3 y 10.

Adicionalmente, los grupos protectores incluyen, pero sin estar limitados a, cadenas alquilo tanto en ácidos grasos, propeonilo, formilo, y otros. Por ejemplo, grupos protectores de carboxilo pueden incluir amidas, ésteres, y grupos protectores formadores de éter. Estos grupos bloqueadores pueden mejorar las tendencias de los péptidos a formar una hélice. Los grupos bloqueadores pueden incluir grupos alquilo de varias longitudes, p. ej., grupos que tienen la fórmula: CH₃(CH₂)_nCO en donde n oscila entre 3 y 20, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 13, y más preferiblemente entre 3 y 10.

Otros grupos protectores incluyen, pero sin estar limitados a Fmoc, t-butoxicarbonil (t-BOC), el grupo 9-fluoreneacetil, el grupo 1-fluorenocarboxílico, grupo 9-florenocarboxílico, grupo 9-fluorenocarboxílico, grupo 9-fluorenona-1- carboxílico, benciloxycarbonilo, xantilo (Xan), tritilo (Trt), 4-metiltritilo (Mtt), 4-metoxitrito (Mmt), 4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonilo (Mtr), metilsileno-2-sulfonilo (Mts), 4,4-dimetoxibenzhidrido (Mbh), tosilo (Tos), 2,2,5,7,8-pentametil croman-6-sulfonilo (Pmc), 4-metilbencilo (MeBzl), 4- metoxibencilo (MeOBzl), benciloxi (BzlO), bencilo (Bzl), benzoilo (Bz), 3-nitro-2-piridinessulfenilo (Npys), 1-(4,4-dimetil-2,6-diaxociclohexilideno) etil (Dde), 2,6-diclorobencilo (2,6-DiCl.Bzl), 2-clorobenciloxycarbonilo (2Cl-Z), 2-bromobenciloxycarbonilo (2-Br-Z), Benciloximetilo (Bom), ciclohexiloxi (cHxO), t-butoximetilo (Bum), t-butoxi (tBuO), t-butilo (tBu), acetil (Ac), y trifluoroacetilo (TFA).

Los grupos protectores/bloqueadores son bien conocidos para aquellos expertos en la materia ya que son métodos de acoplamiento de tales grupos a el(los) residuo(s) que comprenden los péptidos de esta invención (véase, por ejemplo, Greene et al., (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc. Somerset, N.J.). Por ejemplo, se puede lograr la acetilación durante la síntesis cuando el péptido está en la resina usando un anhídrido acético. Se puede lograr la protección amida mediante la selección de una resina adecuada para la síntesis.

Las composiciones descritas aquí pueden además comprender una o más formas D (dextro en lugar de levo) de los aminoácidos descritos aquí. Por ejemplo, al menos dos aminoácidos enantiómeros, al menos 4 aminoácidos enantiómeros o al menos 8 o 10 aminoácidos enantiómeros pueden estar en la forma "D" de aminoácidos. Adicionalmente, cualquier otro, o incluso cualquier aminoácido (p. ej. cualquier aminoácido enantiómero) de los péptidos descritos aquí está en la forma D- de aminoácido.

Adicionalmente, al menos el 50% de los aminoácidos enantiómeros puede estar en la forma "D", al menos el 80% de los aminoácidos enantiómeros están en la forma "D", al menos el 90%, o incluso todos los aminoácidos enantiómeros pueden estar en la forma "D" de aminoácidos.

C. Métodos de tratamiento

Se proporcionan métodos para tratar la enfermedad de arteriosclerosis, periférica o cerebral vascular mediante la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E mediante al menos un tratamiento de ciclo seguido de una fase de descanso. Por tanto, los métodos descritos implican la administración de un mimético de Apo E usando uno o más de los regímenes de dosificación descritos. Por tanto, cualquiera de los tratamientos de ciclo descritos o las fases de descanso se pueden usar en los métodos descritos. Los métodos descritos aquí pueden permitir efectos terapéuticos prolongados incluso en la ausencia del terapéutico. Los métodos descritos pueden incluir la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E. La cantidad efectiva de un mimético de Apo E puede ser una cantidad que permita efectos terapéuticos prolongados después de que el mimético de Apo E haya sido retirado.

Se describen aquí métodos para tratar arteriosclerosis que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E para permitir un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

Se describen aquí métodos de tratamiento de arteriosclerosis que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E para permitir un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde la fase de descanso es al menos cuatro semanas.

Se describen aquí métodos de tratamiento de arteriosclerosis que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, después comprendiendo un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. El segundo ciclo de tratamiento puede ser administrado después de una fase de descanso de cuatro semanas o un año desde el comienzo del ciclo de tratamiento inicial.

Se describen aquí métodos de tratamientos de arteriosclerosis que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E para permitir un efecto terapéutico exitoso después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde un terapéutico de arteriosclerosis distinto del mimético de Apo E es administrado durante la fase de descanso. El terapéutico de arteriosclerosis distinto del mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de reducción de lípidos y la terapia convencional de reducción de lípidos puede ser una estatina.

Se describen aquí métodos de tratamiento de arteriosclerosis que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E seguido de un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el mimético de Apo E consiste en una secuencia de aminoácidos LRKLRKLLRDWLKAFYDKV AEKLKEAF (ID SEQ N°: 1), en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

Se describen aquí métodos de tratamiento de arteriosclerosis que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E una vez a la semana durante tres meses.

Se describen aquí métodos de tratamiento de una enfermedad vascular periférica que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E para permitir un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

Una enfermedad vascular periférica (PVD) puede además referirse a una enfermedad arterial periférica (PAD) o a una enfermedad arterial oclusiva periférica (PAOD) o una arteriopatía periférica ocluyente. Una enfermedad vascular periférica se refiere a la obstrucción de arterias largas que no están dentro de la arteria coronaria, la vasculatura del arco aórtico o el cerebro. PVD puede resultar de la arteriosclerosis, de procesos inflamatorios que llevan a estenosis, de un embolismo, de la formación de un trombo. PVD puede causar incluso una isquemia aguda o crónica (falta de suplementación de sangre). PVD puede además referirse al boqueo encontrado en la más baja extremidad.

La enfermedad arterial oclusiva periférica está dividida comúnmente en las etapas de Fontaine, introducidas por Rene Fontaine en 1954 para la isquemia. Se proporcionan las etapas de Fontaine debajo en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13.

Etapas de Fontaine	Subestado	Descripción
Estado I		Asintomáticas, obstrucción incompleta de los vasos sanguíneos
Estado II		Claudicación media
	Estado II A	Distancia de claudicación mayor de 200 metros
	Estado II B	Distancia de claudicación menor de 200 metros
Estado III		Descanso de dolor, mayormente en el pie
Estado IV		Necrosis y/o gangrena de los extremos

La enfermedad arterial oclusiva periférica puede además referirse a una clasificación designada por Rutherford la cual consiste de tres grados y seis categorías. Los estados de Rutherford se proporcionan debajo en la siguiente Tabla 14.

Tabla 14.

Estado de Rutherford	Descripción
Categoría 0	Asintomática
Categoría 1	Claudicación media
Categoría 2	Claudicación moderada
Categoría 3	Claudicación severa
Categoría 4	Descanso del dolor
Categoría 5	Perdida mínima de tejido; ulceración isquémica que no excede la ulcera de los dedos del pie
Categoría 6	Perdida mayor de tejidos; Ulceras isquémicas severa o gangrena franca

Se describen aquí métodos de tratamiento de enfermedades vasculares periféricas que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde la fase de descanso dura al menos cuatro semanas.

Se describen aquí métodos de tratamiento de enfermedad vascular periférica que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, además comprendiendo un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. El segundo ciclo de tratamiento puede ser administrado después de una fase de descanso de cuatro semanas o un año desde el comienzo del ciclo de tratamiento inicial.

Se describen aquí métodos de tratamiento de enfermedad vascular periférica que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde un terapéutico de enfermedad vascular periférica distinto a un mimético de Apo E es administrado durante la fase de descanso. El terapéutico de arteriosclerosis distinto de un mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de reducción de lípidos y la terapia convencional de reducción de lípidos puede ser una o más de los siguientes: una estatina, un fármaco antiplaquetario, aspirina, clopidogrel, cilostazol o pentoxifilina. El terapéutico de arteriosclerosis distinto al mimético de Apo E puede incluir intervención quirúrgica, dejar de fumar, control de la diabetes, control de la hipertensión, control del colesterol, ejercicio, angioplastia (PTA o angioplastia transluminal percutánea), escisión de placa, injerto de bypass, simpatectomía, amputación o trombólisis.

Se describen métodos de tratamiento de enfermedad vascular periférica que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el tratamiento de ciclo comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E para permitir un efecto terapéutico prolongado después de que el mimético de Apo E haya sido retirado, en donde el mimético de Apo E consiste en la secuencia de aminoácidos LRLRKRLRLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:1), en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

Se describen aquí métodos de tratamiento de enfermedad vascular periférica que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E una vez a la semana durante tres meses.

Se describen aquí métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembros que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

La isquemia crítica de miembro (CLI) es la forma más severa de enfermedad arterial periférica (PAD) causada por procesos inflamatorios crónicos asociados con arteriosclerosis que resultan en una reducción marcada del flujo sanguíneo de las piernas, pies y manos. Existe una estimación de que 10-12 millones de personas han sido diagnosticadas con PAD en los Estados Unidos, y sobre 1 millón de personas con CLI.

Se describen métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembro que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde la fase de descanso es de al menos cuatro semanas.

Se describen métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembro que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración efectiva de un mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, además comprendiendo un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. El segundo ciclo de tratamiento puede ser administrado después de una fase de descanso de cuatro semanas o un año desde el comienzo del ciclo de tratamiento inicial.

Se describen aquí métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembro que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo

de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permite un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, en donde un terapéutico de enfermedad vascular periférica distinto de un mimético de Apo E es administrado durante la fase de descanso. El terapéutico de isquemia crítica de miembro distinto del mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de reducción de lípidos y la terapia convencional de reducción de lípidos puede ser una o más de los siguientes: una estatina, un fármaco antiplaquetario, aspirina, clopidogrel, cilostazol o pentoxifilina. El terapéutico de arteriosclerosis distinto del mimético de Apo E puede además incluir intervención quirúrgica, dejar de fumar, control de la diabetes, control de la hipertensión, control del colesterol, ejercicio, Angioplastia (PTA o angioplastia percutánea transluminal), excusión de placas, inserto bypass, simpatectomía, amputación o trombólisis.

Se describen aquí métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembro que comprenden la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permita un efecto terapéutico prolongado después de la retirada del mimético de Apo E, en donde el mimético de Apo E consiste en la secuencia de aminoácidos LRKLRKLLRDWLKAFYDKV AEKLKEAF (ID SEQ N°: 1), en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

Se describen aquí métodos de tratamiento de isquemia crítica de miembros que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E durante al menos un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un mimético de Apo E que permita un efecto terapéutico prolongado después del retiro del mimético de Apo E, en donde el ciclo de tratamiento es seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E una vez a la semana durante al menos tres meses.

Cualquiera de los miméticos de Apo E descritos pueden usarse en estos métodos. Por ejemplo, el mimético de Apo E puede ser hE18A (LRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF; ID SEQ N°: 1), en particular el mimético de Apo E puede ser el péptido hE18A que tiene un grupo acetilo sobre el terminal amino y un grupo amida en el terminal carboxilo

Los métodos descritos de tratamiento pueden ocurrir en diferentes tiempos dependiendo del sujeto. En particular, el tratamiento puede ocurrir en un sujeto considerado de alto riesgo, o de alto riesgo residual, de un evento cardio o cerebrovascular. En un caso, el tratamiento puede ser iniciado después de que un sujeto este estabilizado seguido de un evento coronario agudo. En un caso, el tratamiento puede ser iniciado inmediatamente después del evento coronario, o 3, 6, 9 o 12 meses después del evento coronario agudo. El tratamiento puede ser iniciado después de los procedimientos de cardiología intervencionista aguda tales como la cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG), de la intervención coronaria percutánea (angioplastia, PCI) o el implante de un stent en una arteria coronaria. Pueden ser sujetos considerados de alto riesgo aquellos individuos que tienen hipercolesterolemia familiar homocigótica (HF), HF refractaria severa, diabetes o individuos después del síndrome coronario agudo (SCA). En sujetos de alto riesgo, el tratamiento puede ser extendido.

1. Ciclo de tratamiento

El ciclo de tratamiento, tal y como fue descrito previamente con respecto a los regímenes de dosificación, puede variar en respecto a la longitud del tiempo. El ciclo de tratamiento puede ser de al menos cuatro semanas, pero puede durar hasta seis meses. En un caso, los métodos descritos tienen un ciclo de tratamiento que envuelve la administración de una cantidad efectiva de un mimético de Apo E una vez a la semana durante un mes (cuatro semanas), tres meses (12 semanas) o seis meses (24 semanas). Un ciclo de tratamiento puede incluir la administración de un mimético de Apo E una, dos o tres veces por semana. En algunos aspectos, el mimético de Apo E puede ser administrado diariamente. En algunos aspectos, el mimético de Apo E puede ser administrado cada dos semanas o una vez al mes. En algunos aspectos, el mimético de Apo E puede ser administrado cada dos semanas durante 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 semanas. Cada ciclo de tratamiento puede incluir una longitud de tiempo establecida para administración, así como un esquema de dosificación establecido durante esa franja de tiempo.

Los métodos pueden además incluir un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso. En un aspecto, el segundo ciclo de tratamiento puede ser administrado después de una fase de descanso de cuatro semanas. En otro aspecto, el segundo ciclo de tratamiento puede incluir una longitud establecida de tiempo de al menos un año desde el comienzo del ciclo de tratamiento inicial.

2. Fase de descanso

La fase de descanso, tal como se describió previamente con respecto al régimen de dosificación, puede ser de al menos cuatro semanas, pero puede durar varios años. Un mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso.

La longitud de la fase de descanso depende de cómo de largos sean los efectos terapéuticos prolongados del mimético de Apo E administrado durante el tiempo que dure el ciclo de tratamiento. En algunos casos la fase de descanso puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 meses. En algunos casos la fase de descanso puede ser de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 años. Por ejemplo, la fase de descanso puede ser de al menos cuatro semanas (un mes).

En un aspecto, la fase de descanso puede ser disminuida o extendida dependiendo de la dosis de mimético de Apo E administrado durante el ciclo de tratamiento. Por ejemplo, la fase de descanso puede ser extendida si la dosis de mimético de Apo E durante el ciclo de tratamiento es aumentada. La longitud de la fase de descanso puede además variar en base a la longitud del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, si un sujeto recibe una cierta dosis de mimético de Apo E una vez a la semana durante tres meses entonces la fase de descanso puede ser más corta que la de un sujeto que recibe la misma dosis de mimético de Apo E una vez a la semana durante seis meses.

Aunque un mimético de Apo E no es administrado durante la fase de descanso, un terapéutico de arteriosclerosis distinto a un mimético de Apo E puede ser administrado durante la fase de descanso. El terapéutico de arteriosclerosis distinto de un mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de disminución de lípido, tal como una estatina, un ácido biliar secuestrante, y/o un terapéutico tal como un inhibidor PCSK9, un inhibidor de síntesis VLDL y/o un inhibidor de la CETP.

3. Arteriosclerosis

La acumulación de LDL en una pared vascular en combinación con una respuesta inflamatoria a LDL son factores responsables de la inicialización de arteriosclerosis. El LDL dentro de la pared vascular se oxida, lo cual daña la pared vascular e inicia una respuesta inmune. Las células inmunes, tales como macrófagos, no son capaces de procesar el LDL oxidado y finalmente se rompen, lo cual conduce a un colesterol más oxidado en la pared arterial. Este ciclo continua lo cual causa más y más daño a las paredes vasculares. El incremento en colesterol llega a las placas lo cual se traduce finalmente en un endurecimiento y estrechamiento de la pared vascular. Los métodos descritos se usan para el tratamiento de arteriosclerosis.

4. Suministro

En los métodos descritos aquí, la administración o suministro de los miméticos de Apo E puede ser a través de una gran variedad de mecanismos. Tal y como se define encima, los métodos descritos aquí son regímenes de dosificación y métodos de uso de esos regímenes de dosificación para tratar arteriosclerosis. Los regímenes de dosificación y los métodos incluyen composiciones conteniendo uno o más de los polipéptidos o ácidos nucleicos descritos aquí que pueden además incluir un transportador tal como un transportador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, se describen composiciones farmacéuticas, que comprenden los miméticos de Apo E descritos, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Los miméticos de Apo E descritos pueden estar en solución o en suspensión (por ejemplo, incorporados en micropartículas, liposomas o células). Estas composiciones pueden estar dirigidas a un tipo particular de células a través de anticuerpos, receptores o ligandos receptores. Una persona experta en la materia sabe cómo hacer y usar tales agentes de selección con las composiciones descritas. Un agente de selección puede ser un vehículo tal como un anticuerpo conjugado a liposoma; un receptor mediado por la selección del ADN a través de ligandos específicos de la célula, un retrovirus altamente específico dirigido a células en vivo. Cualquiera de estos vehículos puede ser parte de las composiciones aquí descritas. Por ejemplo, agentes de focalización/selección que dirigen los miméticos de Apo E a las paredes vasculares de la sangre pueden estar incluidos en las composiciones.

Cualquier ruta de administración prolongada se puede usar para las composiciones descritas. Las rutas prolongadas de administración pueden ser, por ejemplo, tópicas, enterales, locales, sistémica, o parenteral. Por ejemplo, la administración puede ser epicutánea, por inhalación, enema, conjuntival, gotas para los ojos, gotas para los oídos, alveolar, nasal, intranasal, enteral, oral, intraoral, transoral, interstinal, rectal, transrectal, inyección, infusión, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracerebral, intraventricular, intracerebro-ventricular, intracardiaca, subcutánea, intraósea, intradermal, intratecal, intraperitoneal, intravesical, intracavernosa, intramedular, intraocular, intracranial, transdermal, transmucosal, transnasal, inhalacional, intracisternal, epidural, peridural, intravitreal, etc. Las composiciones descritas pueden usarse en y con cualquier otra terapia.

Las composiciones descritas aquí pueden comprender un transportador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material o transportador que sería seleccionado para minimizar cualquier degradación del ingrediente activo y para minimizar cualquier efecto secundario adverso en el sujeto, tal y como sería bien conocido para una persona experta en la materia. Ejemplos de los transportadores incluyen dimiristoilfosfatidilo (DMPC), solución salina amortiguadora de fosfato o un liposoma multivesicular. Por ejemplo, PG:PC: péptido de colesterol o PC: péptido pueden ser usados como transportadores en esta invención. Otros transportadores adecuados aceptables farmacéuticamente y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA 1995. Típicamente, una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable se usa en la formulación para

convertir la formulación en isotónica. Otros ejemplos de los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin estar limitados a, suero, solución de Ringer y solución dextrosa. El pH de la solución puede estar entre 5 a 8, o entre 7 a 7.5. Otros transportadores incluyen preparaciones de liberación prolongada tales como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen la composición, en los cuales las matrices se encuentran en la forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, stents (que son implantadas en los vasos durante un procedimiento angioplástico), liposomas o micropartículas. Sería evidente para los expertos en la materia que ciertos transportadores pueden ser más preferibles dependiendo de, por ejemplo, de la ruta de administración y de la concentración de composición que es administrada. Los más típicos serán transportadores estándar para la administración de fármacos en humanos, incluyendo soluciones tales como agua estéril suero, y soluciones amortiguadoras a pH fisiológico.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir además transportadores, espesantes, diluyentes, amortiguadores, preservativos y similares, siempre que la actividad prevista del polipéptido, péptido, ácido nucleico, vector de la invención no sea comprometida. Las composiciones farmacéuticas pueden además incluir uno o más ingredientes activos (en adición a la composición de la invención) tales como agentes anti-microbiales, agentes anti-flamatorios, anestésicos, y similares. La composición farmacéutica puede ser administrada en una variedad de formas dependiendo de si se desea tratamiento local o sistémico, y del área a tratar.

Las preparaciones de administración parenteral incluye las soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, y emulsiones. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y esteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Transportadores acuosos incluye agua, soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo medios salinos y amortiguadores. Vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer, o aceites fijados. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolito (tales como aquellos basados en la dextrosa de Ringer) y similares. También pueden estar presentes los preservativos y otros aditivos tales como, por ejemplo, anti-microbiales, anti-oxidantes, agentes quelantes y gases inertes y similares.

Las composiciones para administración oral incluyen polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medio no acuoso, cápsulas, saquitos o tabletas. Pueden ser deseables espesantes, condimentos, diluyentes, emulsificadores, medios de dispersión, o aglutinantes. Algunas de las composiciones pueden ser potencialmente administradas como aceptables farmacéuticamente en forma de sal de adición ácido o base, formada por la reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, y ácido fumárico, o mediante reacción con una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido potasio, y bases orgánicas tales como las mono-, di-, tri-, y aril- aminas y las etanolaminas sustituidas.

Al contrario de las típicas formulaciones de péptido, los péptidos de esta invención que comprenden formas D de aminoácidos pueden ser administrados, incluso oralmente, sin protección frente a la proteólisis por el ácido del estómago, etc. Sin embargo, en ciertos aspectos, el suministro de péptido puede ser mejorado mediante el uso de excipientes protectores. Típicamente, esto se logra formando un complejo del polipéptido con una composición para hacerle resistente a la hidrólisis ácida y enzimática o bien empaquetando el polipéptido en un transportador adecuado resistente tal como un liposoma. Los medios de protección de polipéptidos para el suministro oral son bien conocidos por los expertos en la materia (véase por ejemplo la patente de U.S. No. 5,391,377 que describe composiciones de lípidos para suministro oral de los agentes terapéuticos).

Se puede mantener una vida media elevada en suero mediante el uso de sistemas de "empaquetamiento" de proteínas de liberación prolongada. Tales sistemas de liberación prolongada son bien conocidos para aquellos expertos en la materia. En un entorno preferido, el sistema de suministro de microesferas biodegradable ProLeasa para proteínas y péptidos (Tracy (1998) Biotechnol. Prog., 14: 108; Johnson et al. (1996) Nature Med. 2: 795; Herbert et al. (1998), Pharmaceut. Res. 15, 357) un polvo seco compuesto de microesferas poliméricas biodegradables que contienen el agente activo en una matriz de polímero que puede estar compuesta como una formulación seca con o sin otros agentes.

El proceso de fabricación de la microesfera ProLeasa fue diseñado específicamente para lograr una alta eficiencia de encapsulación manteniendo la integridad del agente activo. El proceso consiste en (i) la preparación de partículas de medicamentos liofilizadas a granel por liofilización mediante pulverización de la solución de fármaco con excipientes estabilizadores, (ii) la preparación de una suspensión de fármaco polimérico seguida de sonicación u homogeneización para reducir el tamaño de las partículas del medicamento, (iii) producción de microesferas congeladas de fármaco polimérico por atomización en nitrógeno líquido, (iv) extracción del disolvente polimérico con etanol, y v) filtración y secado a vacío para producir el producto final en polvo seco. El polvo resultante contiene la forma sólida de los agentes activos, que se dispersa de forma homogénea y rígida en partículas porosas poliméricas. El polímero más utilizado en el proceso, el poli(láctido-co-glicolido) (PLG), es a la vez biocompatible y biodegradable.

La encapsulación se puede lograr a bajas temperaturas (e. g. -40°C). Durante la encapsulación, la proteína se mantiene en estado sólido en ausencia de agua, por tanto, minimizando la movilidad conformacional de la proteína inducida por agua, previniendo las reacciones de degradación de la proteína que incluyen al agua como reactante, y evitando las interfases orgánicas-acuosas en donde las proteínas pueden sufrir desnaturalización. Un proceso preferido usa disolventes en los que la mayoría de las proteínas son insolubles, por tanto, produciendo altas eficiencias de encapsulación (p. ej., mayores del 95%).

En otro aspecto, uno o más componentes de la solución pueden ser proporcionados como un “concentrado”, por ejemplo, en un contenedor de almacenaje (por ejemplo, en un volumen pre-medido) listo para dilución, o en una cápsula soluble lista para adicionarle un volumen de agua.

Las formulaciones precedentes y los métodos de administración están intencionados a ser ilustrativos, pero no limitantes. Se apreciará que, usando las enseñanzas proporcionadas aquí, se puedan idear fácilmente otras formulaciones y modos de administración adecuados.

5. Terapia de combinación

En un aspecto de los métodos descritos, los miméticos de Apo E pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son seleccionados en base a la enfermedad o síntoma a tratar. Una descripción de las diversas clases de agentes farmacéuticos y fármacos adecuados se puede encontrar en Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (11th Ed., McGraw-Hill Publishing Co.) (2005). Por ejemplo, composiciones farmacéuticas que contienen miméticos de Apo E se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la arteriosclerosis. Agentes terapéuticos para tratar la arteriosclerosis incluyen, pero no son limitados a, agentes reductores del colesterol, agentes reductores de la presión arterial, agentes anticoagulantes (por ejemplo, con medicinas que previenen los coágulos sanguíneos), agentes anti-inflamatorios, y agentes anti-aterogénicos. Ejemplos de los agentes reductores del colesterol incluyen, pero sin estar limitados a, un inhibidor de la absorción de colesterol, un secuestrante del ácido biliar, un fibrato, un inhibidor de PCSK9, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes, un inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B, o un inhibidor de la CETP.

En un aspecto de los métodos descritos, los miméticos de Apo E pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos de la enfermedad vascular periférica. Por ejemplo, se pueden administrar composiciones farmacéuticas que contienen miméticos de Apo E en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos para tratar la enfermedad vascular periférica entre los que se incluyen, sin estar limitados a, agentes reductores del colesterol, agentes reductores de la presión sanguínea (por ejemplo, medicinas que previenen los coágulos sanguíneos), y agentes anti-inflamatorios, y agentes anti-aterogénicos. Ejemplos de los agentes reductores del colesterol incluyen, sin estar limitados a, un inhibidor de la absorción del colesterol, un secuestrante del ácido biliar, un fibrato, un inhibidor de PCSK9, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes, un inhibidor de la síntesis de la apolipoproteína B, o un inhibidor de CETP.

En un aspecto de los métodos descritos, los miméticos de Apo E pueden ser administrados solos o en combinación con una o más terapias intervencionales adicionales tales como angioplastia, aterectomía o inserto.

En un aspecto de los métodos descritos, los miméticos de Apo E pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales de la isquemia crítica de miembro. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas que contienen miméticos de Apo E pueden ser administradas en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos para tratar la isquemia crítica de miembro. Agentes terapéuticos para tratar la isquemia crítica de miembro incluyen, pero no están limitados a, agentes reductores del colesterol, agentes reductores de la presión sanguínea (por ejemplo, medicinas que previenen los coágulos sanguíneos), y agentes anti-inflamatorios, y agentes anti-aterogénicos. Ejemplos de los agentes reductores de colesterol incluyen, sin estar limitados a, un inhibidor de la absorción del colesterol, un secuestrante del ácido biliar, un fibrato, un inhibidor de PCSK9, un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomaes, un inhibidor de la síntesis de la apolipoproteína V, o un inhibidor de la CETP.

El terapéutico de isquemia crítica de miembro distinto de un mimético de Apo E puede ser una terapia convencional de disminución de lípidos y la terapia convencional de disminución de lípido puede ser una o más de los siguientes: una estatina, un fármaco antiplaquetario, aspirina, clopidogrel, cilostazol o pentoxifilina. El terapéutico de arteriosclerosis distinto de un mimético de Apo E también puede incluir intervención quirúrgica, dejar de fumar, control de la diabetes, control de la hipertensión, control del colesterol, ejercicio, angioplastia (PTA o angioplastia transluminal percutánea), escisión de placa, injerto de bypass, simpatectomía, amputación o trombólisis.

Los miméticos de Apo E pueden ser administrados junto con o seguidos de cualquiera de los terapéuticos adicionales descritos. Los tratamientos se pueden administrar junto con o seguidos de aféresis de LDL.

Las terapias de combinación pueden incluir administración del mimético de Apo E y un agente terapéutico adicional durante el ciclo de tratamiento de un régimen de dosificación. Las terapias de combinación pueden además incluir

administrar los miméticos de Apo E durante el ciclo de tratamiento y un agente terapéutico adicional durante la fase de descanso.

Ejemplos

Se entiende que los métodos y composiciones descritos no se limitan a una metodología particular, protocolos y reactivos particulares descritos ya que estos pueden variar. Se entiende también que la terminología que se usa aquí tiene el único propósito de describir aspectos particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, el cual estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando tan solo experimentación de rutina, muchos equivalentes a los aspectos específicos del método y las composiciones descritas aquí. Dichos equivalentes están destinados a ser abarcados por las siguientes reivindicaciones.

A. Ejemplo 1: Estudio uno- Efecto prolongado de los miméticos de Apo E (una comparación de hE18A con mR18L, un péptido catiónico de dominio único)

La Figura 1 muestra el diseño de mR18L (Tytler et al. JBC, 268:22112-22118, 1993; Handattu et al. J. Lipid Res, 51:3491-3499, 2010). Se llevó a cabo el protocolo experimental en ratones nulos en Apo E tal y como se muestra en la Figura 2. Se alimentó a los ratones con una dieta occidental durante 6 semanas para aumentar el colesterol. Entonces, se les cambió a los animales a una dieta estándar durante dos semanas después de que ellos fuesen tratados con el péptido o suero durante 4 semanas. Se retiró entonces el tratamiento durante cuatro semanas mientras los animales seguían una dieta estándar. Después de 4 semanas de fase de post tratamiento, los ratones fueron eutanasiados y se realizó la disección de sus tejidos y la colección de muestra.

Se extrajo la sangre después de 4 semanas de tratamiento en la semana 26 y se analizó el colesterol en ella. Al final del tratamiento, hE18A era el mejor en disminuir los niveles de colesterol en el plasma en los ratones nulos en Apo E en comparación a mR18L y suero (Figuras 3A y 3B). El tratamiento con el péptido de mimético de Apo E no cambió los niveles de triglicéridos en el plasma (Figura 4). Sin embargo, el tratamiento con mimético de Apo E aumentó el marcador del estrés oxidativo en el plasma, tal como la actividad ROS y PON. La Figura 5A muestra una disminución significativa en las especies reactivas de oxígeno (ROS) en los ratones tratados con hE18A en comparación a los ratones tratados con suero. Ya que los ROS habían estado implicados en la patogénesis de la arteriosclerosis, el decrecimiento en ROS por tratamiento con un mimético de Apo E es beneficioso.

La Figura 5B muestra un aumento significativo en la actividad paraoxonasa (PON) en los ratones tratados con hE18A en comparación a los ratones tratados con suero y mR18L. La familia del gen PON tiene efectos arterioscleróticos, tales como prevención de la oxidación de LDLs. Por tanto, el incremento en la actividad PON en ratones tratados con hE18A es beneficioso en el modelo animal de arteriosclerosis. Las Figuras 6A y 6B además muestran un aumento dramático en los niveles PON-1 en las fracciones HDL en los ratones nulos en Apo E tratados con Ac-hE18A-NH₂.

Los ratones fueron eutanasiados en la semana 30, lo cual es cuatro semanas post tratamiento con el mimético de Apo E.

Las Figuras 7 y 8B muestran que los niveles de colesterol y los niveles de ROS, respectivamente, no eran diferentes de manera significativa cuatro semanas después del final del periodo de tratamiento. Sin embargo, la actividad PON-1 estaba todavía incrementada en los ratones tratados con hE18A sobre la de los ratones tratados con suero y mR18L 4 semanas después del tratamiento (Figura 8A). Lo que es más importante, el área de lesión arteriosclerótica estaba reducida significativamente por hE18A (Figura 10), pero no por mR18L. Existía también una tendencia no significativa hacia una disminución en la cobertura de macrófagos del seno aórtico con hE18A (Figura 11).

B. Ejemplo 2: Estudio dos- Estudio de intervención tardía en ratones -/- en Apo E

La Figura 12 muestra el estudio diseñado y usado para tratar a los ratones Apo E -/-. Los ratones fueron alimentados con una dieta de manteca de cerdo durante siete semanas y entonces fueron cambiados a la dieta estándar durante cuatro semanas. La Terminación 1 representa el punto de tiempo inmediatamente posterior a la terminación del tratamiento con mimético de Apo E. La Terminación 2 representa el punto de tiempo inmediatamente posterior a las cuatro semanas de la retirada del tratamiento. Se analizaron los lípidos en el plasma (colesterol, triglicéridos) y en el hígado (ésteres de colesterol, colesterol sin esterificar, triglicéridos). Se realizó también un análisis cardiovascular y las diferentes regiones de la aorta analizadas se muestran en la Figura 15.

El tratamiento con mimético de Apo E disminuyó los niveles de lípidos durante el periodo de tratamiento, pero no parecía tener efectos prolongados (Figuras 13 y 14). Sin embargo, el análisis cardiovascular mostró que el porcentaje de placas en la aorta era reducido de manera significativa incluso cuatro semanas después de que se retirase el tratamiento con el mimético de Apo E (Figuras 16 y 17). Además, tanto la sección transversal diastólica final como la sistólica final del corazón fueron disminuidas cuatro semanas después de retirarse el tratamiento con

los miméticos de Apo E (Figuras 18A y 18B). La fracción de eyección permaneció como estaba. No hubo aumento en la frecuencia cardíaca del grosor de la pared ventricular, indicando que el corazón estaba operando con una mayor reserva cardíaca para administrar la misma cantidad de sangre.

5

Resumen

- 10 Ambos estudios mostraron resultados similares. Aunque los animales tenían niveles de colesterol sobre 650mg/dl cuatro semanas después del cese del tratamiento, los animales tratados con 5mg/kg de AchE18ANH₂ habían disminuido sobre el 50% de las lesiones arterioscleróticas en la aorta torácica y redujeron sobre el 35% las lesiones en el arco aórtico al final del tratamiento.
- 15 Cuatro semanas después de la cesación del tratamiento, se redujeron las áreas diastólica final y sistólica final en los animales tratados. La fracción de eyección y la frecuencia cardíaca fue invariable. Como resultado, el gasto cardíaco se mantuvo a un menor volumen cardíaco, aumentando la reserva y la eficiencia cardíaca. Esto es indicativo de una disminución de la rigidez arterial y un aumento de la vaso-relajación.
- 20 Cuatro semanas después de la cesación del tratamiento, la actividad PON-1 permanecía elevada en los animales tratados con mimético de Apo E. La PON-1 es un componente importante anti-arteriosclerótico de HDL, y por tanto mejora la función HDL. Todos estos beneficios prolongados indican que un curso de tratamiento con AC-hE18A-NH₂ reduce la carga arteriosclerótica, mejora la salud de la pared arterial, y rejuvenece la pared arterial, ralentizando la arteriosclerosis regresiva causada por hipercolesterolemia crónica e inflamación.

25

LISTADO DE SECUENCIAS

[0194]

<110> Anantharamaiah, G.M.

30 Goldberg, Dennis

<120> MIMÉTICOS DE APOLIPOPROTEÍNAS Y USOS DE LOS MISMOS

<130> 21085.0184P1

<150> 61/782,956

<151> 2013-03-14

35 <150> 61/834,992

<151> 2013-06-14

<160> 619

<170> versión 3.5 de PatenIn

<210> 1

40 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética;

45 <400> 1

Mimético de ApoE

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Arg Asp Trp Leu Lys Ala Phe

1

5

10

15

Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu Ala Phe
 20 25
 <210> 2
 <211> 28
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo reverso del mimético de ApoE
 <400> 2
 10 Arg Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys Arg Leu Asp Trp Leu Lys Ala Phe
 1 5 10 15
 Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu Ala Phe
 20 25
 <210> 3
 15 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo reverso del mimético de ApoE
 20 <400> 3
 Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Arg Phe Ala Glu Lys Leu Lys
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu Trp Asp
 25 20 25
 <210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor humano de Apo E
 <400> 4
 Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Arg
 1 5 10
 35 <210> 5
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Construcción sintética; asociación lípido-péptido

<400> 5

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Phe

5 <210>6

<211>10

<212>PRT

<213>Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; análogo de dominio de unión al receptor de Apo E humano

<400>6

Leu Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu Leu Arg
1 5 10

<210> 7

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de Apo E de rata

20 <400> 7

Leu Arg Lys Met Arg Lys Arg Leu Met Arg
1 5 10

<210> 8

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de Apo E bovino

<400> 8

30 Leu Arg Lys Leu Pro Lys Arg Leu Leu Arg
1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de Apo E de cerdo

<400> 9

40 Leu Arg Asn Val Arg Lys Arg Leu Val Arg
1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de Apo E de perro
 5 <400> 10
 Met Arg Lys Leu Arg Lys Arg Val Leu Arg
 1 5 10
 <210> 11
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de Apo E R modificado
 <400> 11
 15 Leu Arg Arg Leu Arg Arg Arg Leu Leu Arg
 1 5 10
 <210> 12
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de ApoE F modificado
 <400> 12
 Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Phe Phe Arg
 25 1 5 10
 <210> 13
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de Apo B
 <400> 13
 Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys
 1 5
 35 <210> 14
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 14

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 15

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 15

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 16

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 16

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 17

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 17

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

35 <210> 18

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 18

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

5 Phe Phe

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 19

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

15 Phe Phe

<210> 20

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 20

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

25 Phe Phe

<210> 21

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 21

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

35 Phe Phe

<210> 22

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

5 <400> 22

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 23

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

15 <400> 23

Glu Trp Leu Lys Leu Phe Tyr Glu Lys Val Leu Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 24

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

25 <400> 24

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Ile Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Glu Ala Phe

<210> 25

30 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

35 <400> 25

Glu Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys

1 5 10 15
 Glu Phe Phe
 <210> 26
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 26
 10 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 27
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 27
 20 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Leu Lys Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe
 <210> 28
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 28
 30 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe
 <210> 29
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 29

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

5 <210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 30

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 31

15 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

20 <400> 31

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 32

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 32

30 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 33

Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
1 5 10

40 <210> 34

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 34
 Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
 1 5 10
 <210> 35
 10 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 15 <400> 35
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
 1 5 10
 <210> 36
 <211> 14
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 36
 25 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu Phe Phe
 1 5 10
 <210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 37
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
 35 1 5 10
 <210> 38
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 38
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Leu Lys Glu Phe Phe

1 5 10
 <210> 39
 <211> 14
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 39
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
 10 1 5 10
 <210> 40
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 40
 Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe
 1 5 10
 20 <210> 41
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 41
 Leu Phe Tyr Glu Lys Val Leu Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
 1 5 10
 <210> 42
 30 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 35 <400> 42
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
 1 5 10
 <210> 43
 <211> 14
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 43
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu Phe Phe
 1 5 10
 <210> 44
 5 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 10 <400> 44
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 14
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 45
 20 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Leu Lys Glu Phe Phe
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 46
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
 30 1 5 10
 <210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 47
 Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
 1 5 10
 40 <210> 48
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 48

Asp Trp Leu Lys Ala Leu Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

5 1 5 10 15

Ala Leu

<210> 49

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 49

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

15 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 50

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 50

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 51

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 51

Glu Trp Leu Lys Ala Leu Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

35 1 5 10 15

Ala Leu

<210> 52

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 52

5 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 53

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 53

15 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 54

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 54

25 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 55

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 55

35 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 56

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 56

5 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 57

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 57

15 Asp Phe Leu Lys Ala Trp Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Trp

<210> 58

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 58

25 Glu Phe Leu Lys Ala Trp Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Trp

<210> 59

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 59

35 Asp Phe Trp Lys Ala Trp Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Trp Trp

<210> 60

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 60

Glu Phe Trp Lys Ala Trp Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Trp Trp

10 <210> 61

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 61

Asp Lys Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Trp Ala Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

20 <210> 62

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 62

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Leu

30 <210> 63

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 63

Glu Lys Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Trp Ala Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
<210> 64

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A

10 <400> 64
Glu Lys Trp Lys Ala Val Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Leu
<210> 65

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A

20 <400> 65
Asp Trp Leu Lys Ala Phe Val Asp Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Tyr
<210> 66

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A

30 <400> 66
Glu Lys Trp Lys Ala Val Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Leu
<210> 67

35 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 67

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Val Tyr Asp Lys Val Phe Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

5 Phe Phe

<210> 68

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 68

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Val Tyr Glu Lys Val Phe Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

15 Phe Phe

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 69

Asp Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

25 Ala Phe

<210> 70

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 70

Glu Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

35 Ala Phe

<210> 71

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 71

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Arg Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

10 <210> 72

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 72

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Arg Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

20 <210> 73

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 73

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

30 <210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 74

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Phe

<210> 75

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 75

10 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Arg Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 76

20 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Arg Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 77

30 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Arg Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 78

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Arg Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu

1 5 10 15

5 Ala Phe

<210> 79

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 79

Asp Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Arg Glu

1 5 10 15

15 Ala Phe

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 80

Glu Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Leu Arg Glu

1 5 10 15

25 Ala Phe

<210> 81

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 81

Asp Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Asp Arg Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

35 Ala Phe

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 82

5 Glu Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Glu Arg Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 83

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 83

15 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Arg Leu Arg Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 84

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 84

25 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Arg Leu Arg Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 85

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 85

35 Asp Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Phe
 <210> 86
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 86
 Glu Trp Leu Arg Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Arg Leu Lys Glu
 10 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 87
 <211> 37
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 87
 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
 20 1 5 10 15
 Ala Phe Pro Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys
 20 25 30
 Leu Lys Glu Ala Phe
 35
 25 <210> 88
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética;
 <400> 88
 péptido de clase A
 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu
 1 5 10 15
 35 Phe Phe Pro Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys
 20 25 30
 Leu Lys Glu Phe Phe
 35
 <210> 89
 40 <211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

5 <400> 89

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe Pro Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys

20 25 30

10 Leu Lys Glu Ala Phe

35

<210> 90

<211> 37

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética;

<400> 90

péptido de clase A

20 Asp Lys Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Trp Ala Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe Pro Asp Lys Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Trp

20 25 30

Leu Lys Glu Ala Phe

25 35

<210> 91

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética;

<400> 91

péptido de clase A

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu

35 1 5 10 15

Phe Leu Pro Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala

20 25 30

Phe Lys Glu Phe Leu

35

40 <210> 92

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 92

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe Pro Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys

10 20 25 30

Phe Lys Glu Ala Phe

35

<210> 93

<211> 37

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 93

20 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Val Tyr Asp Lys Val Phe Lys Leu Lys Glu

1 5 10 15

Phe Phe Pro Asp Trp Leu Lys Ala Phe Val Tyr Asp Lys Val Phe Lys

20 25 30

Leu Lys Glu Phe Phe

25 35

<210> 94

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 94

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

35 Phe Phe Pro Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Lys

20 25 30

Phe Lys Glu Phe Phe

35

<210> 95

40 <211> 18

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 5 <400> 95
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 96
 10 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 15 <400> 96
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe
 1 5 10
 <210> 97
 <211> 14
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 97
 25 Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10
 <210> 98
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 98
 Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 35 1 5 10
 <210> 99
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 99

Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10

5 <210> 100

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 100

Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10

<210> 101

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

20 <400> 101

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

<210> 102

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

30 <400> 102

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

<210> 103

35 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 103

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe
1 5 10

<210> 104

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

10 <400> 104

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe
1 5 10

<210> 105

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 105

20 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 106

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 106

30 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 107

<211> 18

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 107

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

5 <210> 108

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 108

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

15 <210> 109

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 109

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
1 5 10

<210> 110

25 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

30 <400> 110

Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
1 5 10

<210> 111

<211> 14

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A

<400> 111

Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
1 5 10
<210> 112
<211> 14
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A
<400> 112

Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe
1 5 10
<210> 113
<211> 14
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A
<400> 113

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe
20 1 5 10
<210> 114
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
25 <220>
<223> Construcción sintética; péptido de clase A
<400> 114

Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe
1 5 10
30 <210> 115
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
35 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
<400> 115

Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe
1 5 10
40 <210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 116
 Glu Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe
 1 5 10
 5 <210> 117
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 117
 Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10
 <210> 118
 15 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 20 <400> 118
 Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10
 <210> 119
 <211> 14
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 119
 30 Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10
 <210> 120
 <211> 14
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido de clase A
 <400> 120
 Leu Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 40 1 5 10

<210> 121
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido modificado de clase A
 <400> 121

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
 1 5 10 15

10 Phe Leu

<210> 122
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Construcción sintética; péptido modificado de clase A
 <400> 122

Asp Lys Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Trp Ala Lys Glu
 1 5 10 15

20 Ala Phe

<210> 123
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 123

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 124
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 124

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 125

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 125

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

10 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 126

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 126

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp

20 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 127

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 127

Asp Phe Trp Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

30 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 128

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 128

Glu Phe Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 129

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 129

Glu Phe Trp Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 130

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 130

Asp Phe Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 131

Asp Phe Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

35 <210> 132

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 132

Asp Trp Phe Lys Ala Tyr Phe Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 133

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 133

Glu Trp Phe Lys Ala Tyr Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 134

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 134

Glu Trp Phe Lys Ala Tyr Phe Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 135

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 135

Asp Trp Phe Lys Ala Tyr Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

35 <210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 136

Asp Trp Phe Lys Ala Tyr Phe Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 137

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 137

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Val Asp Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 138

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 138

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Val Glu Lys Tyr Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 139

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 139

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Val Asp Lys Tyr Ala Asp Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 140
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 140
 10 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Val Glu Lys Tyr Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 141
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 141
 20 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Val Glu Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 142
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 142
 30 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Ala Val Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 143
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 143

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Val Asp Lys Phe Lys Asp

5 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 144

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 144

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Ala Val Asp Lys Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 145

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 145

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Val Asp Lys Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 146

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 146

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Val Glu Lys Phe Lys Asp

35 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 147
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 147
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Ala Lys Glu
 1 5 10 15
 10 Ala Phe
 <210> 148
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 148
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Asp Lys Ala Lys Asp
 1 5 10 15
 20 Ala Phe
 <210> 149
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 149
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Asp Lys Ala Lys Glu
 1 5 10 15
 30 Ala Phe
 <210> 150
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 150

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Asp Lys Ala Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 151

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 151

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Phe Glu Lys Ala Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 152

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Ala Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

25 <210> 153

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 153

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Ala Lys Asp
1 5 10 15
Phe Phe

35 <210> 154

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 154

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Ala Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 155

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 155

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Ala Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 156

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 156

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Ala Lys Asp
1 5 10 15
Phe Phe

<210> 157

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 157

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15
Phe Ala
<210> 158
<211> 18
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 158
10 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Phe Ala
<210> 159
<211> 18
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 159
20 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Ala
<210> 160
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 160
30 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Ala
<210> 161
<211> 18
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 161

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp

5 1 5 10 15

Phe Ala

<210> 162

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 162

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Trp Phe

<210> 163

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 163

Glu Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

25 1 5 10 15

Trp Phe

<210> 164

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 164

Glu Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

35 1 5 10 15

Trp Phe

<210> 165

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 165

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

10 Trp Phe

<210> 166

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 166

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15

20 Trp Phe

<210> 167

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 167

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Trp Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 168

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 168

Glu Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Trp Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 169

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 169

Glu Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Trp Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 170

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 170

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Trp Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 171

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 171

Asp Ala Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Trp Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

35 <210> 172

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 172

Asp Tyr Phe Lys Ala Phe Trp Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 173

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 173

Glu Tyr Phe Lys Ala Phe Trp Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 174

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 174

Glu Tyr Phe Lys Ala Phe Trp Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 175

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 175

Asp Tyr Phe Lys Ala Phe Trp Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 176
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 176
 10 Asp Tyr Phe Lys Ala Phe Trp Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 177
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 177
 20 Asp Trp Ala Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe
 <210> 178
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 178
 30 Glu Trp Ala Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 Phe Phe
 <210> 179
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 179

Glu Trp Ala Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

5 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 180

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 180

Asp Trp Ala Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 181

Asp Trp Ala Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp

25 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 182

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 182

Asp Trp Phe Lys Ala Ala Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

35 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 183
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 183
 Glu Trp Phe Lys Ala Ala Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 10 Phe Phe
 <210> 184
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 184
 Glu Trp Phe Lys Ala Ala Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 20 Phe Phe
 <210> 185
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 185
 Asp Trp Phe Lys Ala Ala Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 30 Phe Phe
 <210> 186
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 186

Asp Trp Phe Lys Ala Ala Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Phe Phe

5 <210> 187

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 187

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Ala Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Tyr Phe

15 <210> 188

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 188

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Ala Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Tyr Phe

25 <210> 189

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 189

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Ala Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Tyr Phe

35 <210> 190

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 190

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Ala Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Tyr Phe

<210> 191

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 191

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Ala Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

Tyr Phe

<210> 192

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 192

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Ala Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Val Phe

<210> 193

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 193

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Ala Asp Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15
Val Phe
<210> 194
<211> 18
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 194
10 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Ala Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Val Phe
<210> 195
<211> 18
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 195
20 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Val Phe
<210> 196
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 196
30 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Ala Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Val Phe
<210> 197
<211> 18
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 197

5 Asp Trp Tyr Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 198

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 198

15 Glu Trp Tyr Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 199

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 199

25 Glu Trp Tyr Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 200

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 200

35 Asp Trp Tyr Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 201
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 201
 Asp Trp Tyr Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 10 Ala Phe
 <210> 202
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 202
 Asp Trp Val Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 20 Ala Phe
 <210> 203
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 203
 Glu Trp Val Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 30 Ala Phe
 <210> 204
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 204

Glu Trp Val Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 205

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 205

Asp Trp Val Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 206

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 206

Asp Trp Val Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 207

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 207

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Glu Lys Tyr Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

35 <210> 208

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 208

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Tyr Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 209

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 209

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Asp Lys Tyr Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 210

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 210

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Tyr Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 211

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 211

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Tyr Lys Glu

1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 212
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 212
 10 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Tyr
 <210> 213
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 213
 20 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 Ala Tyr
 <210> 214
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 214
 30 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Phe Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Tyr
 <210> 215
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 215

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu

5 1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 216

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Phe Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp

15 1 5 10 15

Ala Tyr

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 217

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Ala Val

<210> 218

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 218

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp

35 1 5 10 15

Ala Val

<210> 219
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 219
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 10 Ala Val
 <210> 220
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 220
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 20 Ala Val
 <210> 221
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 221
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp
 1 5 10 15
 30 Ala Val
 <210> 222
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 222

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Trp Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 223

Glu Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Trp Asp
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 224

Glu Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Trp Glu
1 5 10 15
Ala Phe

25 <210> 225

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 225

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Trp Glu
1 5 10 15
Ala Phe

35 <210> 226

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 226

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Trp Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 227

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 227

Asp Lys Trp Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Phe Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 228

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 228

Glu Lys Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Phe Asp
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 229

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 229

Glu Lys Trp Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Phe Glu

1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 230
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 230
 10 Asp Lys Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Phe Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 231
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 231
 20 Asp Lys Trp Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Phe Asp
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 232
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 232
 30 Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Trp Ala Glu Val Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 233
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 233

Glu Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Trp Ala Asp Val Phe Lys Asp

5 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 234

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 234

Glu Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Trp Ala Asp Val Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 235

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 235

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Trp Ala Asp Val Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 236

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 236

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Trp Ala Glu Val Phe Lys Asp

35 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 237

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 237

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Phe Trp Lys Glu
1 5 10 15

10 Ala Phe

<210> 238

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 238

Glu Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Phe Trp Lys Asp
1 5 10 15

20 Ala Phe

<210> 239

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 239

Glu Lys Phe Cys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Phe Trp Lys Glu
1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 240

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Phe Trp Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 241

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 241

Asp Lys Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Phe Trp Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe

15 <210> 242

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 242

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

25 <210> 243

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 243

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

35 <210> 244

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 244

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

<210> 245

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 245

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Asp

<210> 246

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 246

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

<210> 247

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 247

Phe Trp Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15
 Ala Asp
 <210> 248
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 248
 10 Phe Trp Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Ala Glu
 <210> 249
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 249
 20 Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 250
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 250
 30 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 251
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 251

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 252

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 252

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Ala

15 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 253

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 253

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Ala

25 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 254

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Ala

35 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 255
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 255
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Ala
 1 5 10 15
 10 Trp Asp
 <210> 256
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 256
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Ala
 1 5 10 15
 20 Trp Glu
 <210> 257
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 257
 Phe Ala Glu Lys Ala Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 30 Trp Asp
 <210> 258
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 258

Phe Ala Asp Lys Ala Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

5 <210> 259

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 259

Phe Ala Asp Lys Ala Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

15 <210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 260

Phe Ala Glu Lys Ala Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

25 <210> 261

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 261

Phe Ala Glu Lys Ala Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

35 <210> 262

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 262

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Val Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 263

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 263

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Val Ala Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 264

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 264

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Val Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 265

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 265

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Val Ala Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15
Trp Asp
<210> 266
<211> 18
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 266
10 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Val Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 267
<211> 18
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 267
20 Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Tyr Lys Asp Val Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 268
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
<400> 268
30 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Tyr Lys Glu Val Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 269
<211> 18
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 269

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Tyr Lys Asp Val Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 270

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 270

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Tyr Ala Lys Phe

15 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 271

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 271

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Tyr Ala Lys Phe

25 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 272

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 272

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Tyr Ala Lys Phe

35 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 273

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 273

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Tyr Ala Lys Phe
1 5 10 15

10 Trp Asp

<210> 274

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 274

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Phe Tyr Ala Lys Phe
1 5 10 15

20 Trp Glu

<210> 275

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 275

Phe Ala Glu Lys Phe Trp Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

30 Lys Asp

<210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 276

Phe Ala Asp Lys Phe Trp Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

5 <210> 277

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 277

Phe Ala Asp Lys Phe Trp Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

15 <210> 278

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 278

Phe Ala Glu Lys Phe Trp Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Asp

25 <210> 279

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 279

Phe Ala Glu Lys Phe Trp Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

35 <210> 280

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 280

Ala Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 281

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 281

Ala Phe Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 282

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 282

Ala Phe Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 283

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 283

Ala Phe Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 284
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 284
 10 Ala Phe Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 285
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 285
 20 Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 286
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 286
 30 Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 287
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 287

Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 288

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 288

Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

15 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 289

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 289

Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

25 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 290

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 290

Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe

35 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 291

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 291

Tyr Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

10 Trp Glu

<210> 292

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 292

Tyr Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

20 Trp Glu

<210> 293

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 293

Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

30 Trp Asp

<210> 294

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 294

Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

5 <210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 295

Ala Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

15 <210> 296

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 296

Ala Ala Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

25 <210> 297

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 297

Ala Ala Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

35 <210> 298

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

5 <400> 298

Ala Ala Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 299

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

15 <400> 299

Ala Ala Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 300

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

25 <400> 300

Phe Phe Glu Lys Ala Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 301

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

35 <400> 301

Phe Phe Asp Lys Ala Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 302
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 302
 10 Phe Phe Asp Lys Ala Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 303
 <211> 16
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 303
 20 Glu Lys Ala Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe Trp Asp
 1 5 10 15
 <210> 304
 <211> 16
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
 <400> 304
 Glu Lys Ala Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe Trp Glu
 30 1 5 10 15
 <210> 305
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 305

Phe Tyr Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

5 <210> 306

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 306

Phe Tyr Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

15 <210> 307

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 307

Phe Tyr Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

25 <210> 308

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 308

Phe Tyr Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

35 <210> 309

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 309

5 Phe Tyr Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 310

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 310

15 Phe Val Glu Lys Phe Lys Glu Ala Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 311

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 311

25 Phe Val Asp Lys Phe Lys Asp Ala Ala Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 312

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 312

35 Phe Val Asp Lys Phe Lys Glu Ala Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

Trp Glu

<210> 313

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 313

Phe Val Glu Lys Phe Lys Asp Ala Ala Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

10 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 314

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 314

Phe Val Glu Lys Phe Lys Asp Ala Ala Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

20 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 315

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 315

Phe Ala Glu Lys Tyr Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe

30 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 316

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 316

Phe Ala Asp Lys Tyr Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

5 Trp Glu

<210> 317

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 317

Phe Ala Asp Lys Tyr Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

15 Trp Glu

<210> 318

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 318

Phe Ala Glu Lys Tyr Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

25 Trp Asp

<210> 319

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 319

Phe Ala Glu Lys Tyr Lys Asp Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

35 Trp Glu

<210> 320

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 320

Phe Ala Glu Lys Val Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Asp

10 <210> 321

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 321

Phe Ala Asp Lys Val Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

20 <210> 322

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 322

Phe Ala Asp Lys Val Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

30 <210> 323

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 323

Phe Ala Glu Lys Val Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 324
5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
10 <400> 324
Phe Ala Glu Lys Val Lys Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 325
15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
20 <400> 325
Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Tyr Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 326
25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A
30 <400> 326
Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Tyr Val Lys Glu Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 327
35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 327

5 Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Tyr Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 328

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 328

15 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Tyr Val Lys Glu Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 329

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 329

25 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Tyr Val Lys Asp Ala Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 330

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 330

35 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Phe
1 5 10 15

Trp Asp

<210> 331

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 331

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Phe

10 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 332

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 332

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Phe

20 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 333

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 333

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Phe

30 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 334

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 334

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Phe

1 5 10 15

5 Trp Glu

<210> 335

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 335

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Val

1 5 10 15

15 Trp Asp

<210> 336

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 336

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Val

1 5 10 15

25 Trp Glu

<210> 337

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 337

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Val

1 5 10 15

35 Trp Glu

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 338

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Val

1 5 10 15

Trp Asp

10 <210> 339

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 339

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Val

1 5 10 15

Trp Glu

20 <210> 340

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 340

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Tyr

1 5 10 15

Trp Asp

30 <210> 341

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 341

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Tyr
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 342

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

10 <400> 342
Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Tyr
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 343

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

20 <400> 343
Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Phe Phe Ala Lys Tyr
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 344

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

30 <400> 344
Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Phe Phe Ala Lys Tyr
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 345

35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 345

5 Trp Ala Glu Lys Phe Phe Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Asp

<210> 346

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 346

15 Trp Ala Asp Lys Phe Phe Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

<210> 347

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 347

25 Trp Ala Asp Lys Phe Phe Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

<210> 348

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 348

35 Trp Ala Glu Lys Phe Phe Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

Lys Asp

<210> 349

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 349

Trp Ala Glu Lys Phe Phe Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

10 1 5 10 15

Lys Glu

<210> 350

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 350

Phe Ala Glu Lys Trp Phe Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

20 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 351

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 351

Phe Ala Asp Lys Trp Phe Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

30 1 5 10 15

Lys Glu

<210> 352

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 352

Phe Ala Asp Lys Trp Phe Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

5 Lys Glu

<210> 353

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 353

Phe Ala Glu Lys Trp Phe Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

15 Lys Asp

<210> 354

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 354

Phe Ala Glu Lys Trp Phe Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

25 Lys Glu

<210> 355

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 355

Phe Ala Glu Lys Phe Val Glu Ala Trp Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

35 Lys Asp

<210> 356

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 356

Phe Ala Asp Lys Phe Val Asp Ala Trp Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Lys Glu

10 <210> 357

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 357

Phe Ala Asp Lys Phe Val Glu Ala Trp Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Lys Glu

20 <210> 358

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 358

Phe Ala Glu Lys Phe Val Asp Ala Trp Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Lys Asp

30 <210> 359

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 359

Phe Ala Glu Lys Phe Val Asp Ala Trp Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 360

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

10 <400> 360
Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Ala Val Lys Asp Trp Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 361

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

20 <400> 361
Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Asp Ala Val Lys Glu Trp Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 362

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

30 <400> 362
Phe Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Val Lys Asp Trp Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 363

35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 363

5 Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Ala Val Lys Glu Trp Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Asp

<210> 364

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; Péptidos helicoidales anfipáticos de clase A

<400> 364

15 Phe Tyr Glu Lys Phe Ala Asp Ala Val Lys Asp Trp Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Glu

<210> 365

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; péptidos de hélice alifática de clase A o Y

<220>

25 <221> misc

<222> (1) .. (1)

<223> D puede ser Asp or Glu

<220>

<221> misc

30 <222> (2) .. (3)

<223> Xaa puede ser Leu, norLeu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, beta-Nal, o
alpha-Nal

<220>

<221> misc

35 <222> (5) .. (5)

<223> Y puede ser Ala, His, Ser, Gln, Asn, or Thr

<220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (7)
 <223> Xaa puede ser Leu, norLeu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, beta-Nal, o
 5 alpha-Nal
 <220>
 <221> misc
 <222> (8) .. (8)
 <223> D puede ser Asp or Glu
 10 <220>
 <221> misc
 <222> (10) .. (10)
 <223> Xaa puede ser Leu, norLeu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, beta-Nal, o
 alpha-Nal
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (11) .. (11)
 <223> Y puede ser Ala, His, Ser, Gln, Asn, o Thr
 <220>
 20 <221> misc
 <222> (12) .. (12)
 <223> D puede ser Asp o Glu
 <220>
 <221> misc
 25 <222> (14) .. (14)
 <223> Xaa puede ser Leu, norLeu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, beta-Nal, o
 alpha-Nal
 <220>
 <221> misc
 30 <222> (16) .. (16)
 <223> D puede ser Asp o Glu
 <220>
 <221> misc
 <222> (17) .. (17)

<223> Y puede ser Ala, His, Ser, Gln, Asn, o Thr

<220>

<221> misc

<222> (18) .. (18)

5 <223> Xaa puede ser Leu, norLeu, Val, Ile, Trp, Phe, Tyr, beta-Nal, o
alpha-Nal

<400> 365

Asp Xaa Xaa Lys Tyr Xaa Xaa Asp Lys Xaa Tyr Asp Lys Xaa Lys Asp

1 5 10 15

10 Tyr Xaa

<210> 366

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética, mimético de péptido

<400> 366

Asp Trp Phe Lys His Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

20 Ala Phe

<210> 367

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 367

Glu Trp Phe Lys His Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 368

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 368

Glu Trp Phe Lys His Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

5 Ala Phe

<210> 369

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 369

Asp Trp Phe Lys His Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

15 Ala Phe

<210> 370

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 370

Asp Trp Phe Lys His Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

25 Ala Phe

<210> 371

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 371

Asp Trp Phe Lys His Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15

35 Ala Phe

<210> 372

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 372

Asp Trp His Lys Phe Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

10 <210> 373

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 373

Glu Trp His Lys Phe Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

Ala Phe

20 <210> 374

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 374

Glu Trp His Lys Phe Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

30 <210> 375

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 375

Asp Trp His Lys Phe Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
<210> 376

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

10 <400> 376
Asp Trp His Lys Phe Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
<210> 377

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

20 <400> 377
Asp Trp His Lys Phe Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe
<210> 378

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

30 <400> 378
Asp Trp Phe Lys Phe His Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
<210> 379

35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 379

5 Glu Trp Phe Lys Phe His Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

Ala Phe

10 <210> 380

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 380

Glu Trp Phe Lys Phe His Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

20 <210> 381

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 381

Asp Trp Phe Lys Phe His Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

30 <210> 382

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 382

- Asp Trp Phe Lys Phe His Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
- 5 <210> 383
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 10 <400> 383
Asp Trp Phe Lys Phe His Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe
- 15 <210> 384
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 20 <400> 384
Asp Trp Phe Lys Val Phe Tyr Asp Lys Hes unla Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe
- 25 <210> 385
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 30 <400> 385
Glu Trp Phe Lys Val Phe Tyr Glu Lys Hes unla Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Ala Phe
- 35 <210> 386
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 386

Glu Trp Phe Lys Val Phe Tyr Asp Lys Hes unla Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

5 Ala Phe

<210> 387

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial<220>

10 <220>

<223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 387

Asp Trp Phe Lys Val Phe Tyr Glu Lys Hes unla Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

15 Ala Phe

<210> 388

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 388

Asp Trp Phe Lys Val Phe Tyr Asp Lys Hes unla Asp Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

25 Ala Phe

<210> 389

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 389

Asp Trp Phe Lys Val Phe Tyr Asp Lys Hes unla Glu Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

35 Ala Phe

<210> 390

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 390

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
His Phe

10 <210> 391

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 391

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
His Phe

20 <210> 392

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 392

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
His Phe

30 <210> 393

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 393

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

His Phe

<210> 394

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 394

10	Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
----	---

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

His Phe

<210> 395

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 395

20	Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
----	---

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

His Phe

<210> 396

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 396

30	Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
----	---

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

Phe His

<210> 397

<211> 18

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 397

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

5 1 5 10 15

Phe His

<210> 398

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 398

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Phe His

<210> 399

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 399

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Phe His

<210> 400

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 400

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

35 1 5 10 15

Phe His

<210> 401

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 401

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe His

10 <210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 402

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15
Phe His

20 <210> 403

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 403

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

30 <210> 404

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 404

- Phe His Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 405
- 5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 10 <400> 405
Phe His Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 406
- 15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 20 <400> 406
Phe Hes unsp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 407
- 25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 30 <400> 407
Phe Hes unsp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 408
- 35 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 408

Phe His unsp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 409

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 409

Phe His Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

15 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 410

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 410

Phe His Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

25 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 411

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 411

Phe His Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

35 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 412
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 412
 His Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 10 Trp Asp
 <210> 413
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 413
 His Phe Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 20 Trp Glu
 <210> 414
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 414
 His Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 30 Trp Glu
 <210> 415
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética, mimético de péptido
 <400> 415

His Phe Asp Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 416

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

10 <400> 416
His Phe Glu Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 417

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

20 <400> 417
His Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 418

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

30 <400> 418
His Phe Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 419

35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 419

5 Phe Phe Glu Lys His Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 420

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 420

15 Phe Phe Asp Lys His Lys Asp Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 421

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 421

25 Phe Phe Glu Lys His Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 422

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 422

35 Phe Phe Asp Lys His Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 423

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 423

Phe Phe Asp Lys His Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

10 Trp Asp

<210> 424

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 424

Phe Phe Glu Lys His Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

20 Trp Asp

<210> 425

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 425

Phe Phe Glu Lys His Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

30 Trp Glu

<210> 426

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 426

Phe Val Glu Lys Phe Lys Glu Ala His Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

5 <210> 427

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 427

Phe Val Asp Lys Phe Lys Asp Ala His Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

15 <210> 428

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 428

Phe Val Glu Lys Phe Lys Glu Ala His Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

25 <210> 429

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 429

Phe Val Asp Lys Phe Lys Asp Ala His Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

35 <210> 430

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 430

5 Phe Val Asp Lys Phe Lys Glu Ala His Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 431

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 431

15 Phe Val Glu Lys Phe Lys Asp Ala His Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 432

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 432

25 Phe Val Glu Lys Phe Lys Glu Ala His Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 433

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 433

35 Phe Val Glu Lys Phe Lys Glu Ala His Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

Trp Glu
 <210> 434
 <211> 18
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 434
 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu His Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 10 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 435
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 435
 Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp His Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 20 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 436
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, mimético de péptido
 <400> 436
 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu His Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
 30 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 437
 <211> 18
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 437

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp His Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

5 Trp Asp

<210> 438

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 438

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu His Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

15 Trp Asp

<210> 439

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 439

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp His Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

25 Trp Asp

<210> 440

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 440

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu His Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

35 Trp Asp

<210> 441

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 441

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu His Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

10 <210> 442

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 442

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Hes unla Lys Phe

1 5 10 15

Trp Asp

20 <210> 443

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 443

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Hes unla Lys Phe

1 5 10 15

Trp Glu

30 <210> 444

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 444

- Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 445
- 5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 10 <400> 445
Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 446
- 15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 20 <400> 446
Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 447
- 25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
- 30 <400> 447
Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 448
- 35 <211> 18
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 448

5 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 449

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 449

15 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr His Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 450

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 450

25 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys His
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 451

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 451

35 Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys His
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 452

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 452

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys His
1 5 10 15

10 Trp Glu

<210> 453

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 453

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys His
1 5 10 15

20 Trp Asp

<210> 454

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 454

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys His
1 5 10 15

30 Trp Asp

<210> 455

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 455

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys His
 1 5 10 15
 Trp Asp

5 <210> 456

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 456

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys His
 1 5 10 15

Trp Asp

15 <210> 457

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética, mimético de péptido

<400> 457

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys His
 1 5 10 15

Trp Glu

25 <210> 458

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética, mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (3) .. (3)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

35 <220>

<221> misc

<222> (6) .. (6)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

5 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 458

10 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 459
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, mimético de péptido Nph

20 <220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

30 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 459
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 460
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

40 <220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 459
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Asp Lys Phe
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 460
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 5 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 10 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 15 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 460
 Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 20 Ala Phe
 <210> 461
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 30 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 35 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 40 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 461

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

Ala Phe

<210> 462

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

10 <220>

<221> misc

<222> (3) .. (3)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

15 <221> misc

<222> (6) .. (6)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

20 <222> (14) .. (14)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

<222> (18) .. (18)

25 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 462

Glu Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

30 <210> 463

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (3) .. (3)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

40 <220>

<221> misc

<222> (6) .. (6)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 5 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 463
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Glu Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 10 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 464
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 20 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 25 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 30 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 464
 35 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Asp Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 465
 <211> 18
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética, mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 5 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 10 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 15 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 465
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Asp
 20 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 466
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 30 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 35 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 40 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 466

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

Ala Phe

5 <210> 467

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (3) .. (3)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

15 <220>

<221> misc

<222> (6) .. (6)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

20 <221> misc

<222> (14) .. (14)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

25 <222> (18) .. (18)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 467

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 468

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (3) .. (3)

40 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

<222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 10 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 468
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 15 <210> 469
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 25 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 30 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 469
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 40 Ala Phe
 <210> 470
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (6) .. (6)
 10 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 470
 20 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 471
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética, mimético de péptido Nph
 <220>
 30 <221> misc
 <222> (3) .. (3)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (6) .. (6)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (14) .. (14)
 40 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <220>
 <221> misc
 <222> (18) .. (18)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 471

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

1 5 10 15

5 Ala Phe

<210> 472

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (1) .. (1)

15 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

<222> (5) .. (5)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

20 <220>

<221> misc

<222> (13) .. (13)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

25 <221> misc

<222> (16) .. (16)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 472

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

30 Trp Asp

<210> 473

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

40 <222> (1) .. (1)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

<222> (5) .. (5)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 473

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 474

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

15 <222> (13) .. (13)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<220>

<221> misc

<222> (16) .. (16)

20 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

<400> 474

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Asp

25 <210> 475

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph

<220>

<221> misc

<222> (1) .. (1)

<223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro

35 <400> 475

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15

Trp Asp

<210> 476

40 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (5) .. (5)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 476
 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 10 Trp Asp
 <210> 477
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 20 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 <400> 477
 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 25 <210> 478
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética, Mimético de péptido Nph
 <220>
 <221> misc
 <222> (16) .. (16)
 <223> El grupo fenilo comprende un resto para nitro
 35 <400> 478
 Phe Ala Glu Lys Glu Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 479

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 479

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

10 <210> 480

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 480

Phe Ala Asp Lys Phe Lys Asp Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

20 <210> 481

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 481

Phe Ala Glu Arg Phe Arg Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

30 <210> 482

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 482

Phe Ala Glu Lys Phe Arg Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 483
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 483
 10 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Arg Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 484
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 484
 20 Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Arg Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 485
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 485
 30 Phe Ala Glu Lys Phe Arg Glu Ala Val Lys Asp Tyr Glu Ala Lys Phe
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 486
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 486

Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

5 Lys Asp

<210> 487

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 487

Leu Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

15 Lys Asp

<210> 488

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 488

Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Arg Asp Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

25 Lys Asp

<210> 489

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 489

Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Arg Trp

1 5 10 15

35 Lys Asp

<210> 490

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 490

Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

Arg Asp

10 <210> 491

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 491

Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

Lys Glu

20 <210> 492

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 492

Leu Phe Asp Lys Phe Ala Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

1 5 10 15

Lys Asp

30 <210> 493

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 493

Leu Phe Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

	1	5	10	15
	Lys Asp			
	<210> 494			
	<211> 18			
5	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> Construcción sintética; mimético de péptido			
	<400> 494			
10	Leu Phe Glu Lys Phe Ala Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp			
	1	5	10	15
	Lys Asp			
	<210> 495			
	<211> 18			
15	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> Construcción sintética; mimético de péptido			
	<400> 495			
20	Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Trp			
	1	5	10	15
	Lys Asp			
	<210> 496			
	<211> 18			
25	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			
	<220>			
	<223> Construcción sintética; mimético de péptido			
	<400> 496			
30	Leu Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp			
	1	5	10	15
	Lys Glu			
	<210> 497			
	<211> 18			
35	<212> PRT			
	<213> Secuencia artificial			

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 497

Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

5 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 498

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 498

Phe Ala Glu Arg Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

15 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 499

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 499

Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

25 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 500

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 500

Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

35 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 501

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 501

Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

1 5 10 15

Arg Asp

10 <210> 502

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 502

Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu

1 5 10 15

Lys Glu

20 <210> 503

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 503

Phe Ala Asp Lys Ala Trp Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

1 5 10 15

Lys Asp

30 <210> 504

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 504

Phe Ala Asp Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 505

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

10 <400> 505
Phe Ala Glu Lys Ala Trp Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 506

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

20 <400> 506
Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 507

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

30 <400> 507
Phe Ala Glu Lys Ala Trp Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 508

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

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 508

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

5 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 509

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 509

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu

15 1 5 10 15

Trp Glu

<210> 510

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 510

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

25 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 511

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 511

Phe Phe Glu Arg Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu

35 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 512
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 512
 Phe Phe Glu Lys Phe Arg Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 10 Trp Asp
 <210> 513
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 513
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Arg Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 20 Trp Asp
 <210> 514
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 514
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Arg Leu
 1 5 10 15
 30 Trp Asp
 <210> 515
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 515

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 516
 5 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 10 <400> 516
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 517
 15 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 20 <400> 517
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 518
 25 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 30 <400> 518
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 Trp Glu
 <210> 519
 35 <211> 18
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 519

5 Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 520

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 520

15 Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 521

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 521

25 Phe Leu Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 522

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 522

35 Phe Leu Asp Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 523

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 523

Phe Leu Glu Lys Phe Lys Asp Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

10 Trp Asp

<210> 524

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 524

Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

20 Trp Asp

<210> 525

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 525

Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

30 Trp Glu

<210> 526

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 526

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

5 <210> 527
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

10 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 527

Phe Leu Glu Lys Phe Arg Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

15 <210> 528
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

20 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 528

Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Arg Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

25 <210> 529
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

30 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 529

Phe Leu Glu Lys Phe Lys Glu Phe Val Lys Asp Tyr Phe Ala Arg Phe
1 5 10 15
Trp Asp

35 <210> 530
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 530

5 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 531

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 531

15 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Glu

<210> 532

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 532

25 Phe Phe Asp Lys Phe Lys Asp Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 533

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 533

35 Phe Phe Glu Arg Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 534
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 534
 Phe Phe Glu Lys Phe Arg Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 10 Trp Asp
 <210> 535
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 535
 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Arg Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 1 5 10 15
 20 Trp Asp
 <210> 536
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 536
 Phe Phe Glu Arg Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Arg Leu
 1 5 10 15
 30 Trp Asp
 <210> 537
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 <400> 537

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 538

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

10 <400> 538
Phe Phe Glu Lys Glu Lys Asp Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 539

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

20 <400> 539
Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 540

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

30 <400> 540
Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 541

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

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 541

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe

5 1 5 10 15

Trp Asp

<210> 542

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 542

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu

15 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 543

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 543

Glu Lys Trp Lys Ala Val Tyr Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu

25 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 544

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 544

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Asp Ala Phe Lys Asp

35 1 5 10 15

Phe Phe

<210> 545

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 545

Asp Arg Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

10 <210> 546

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 546

Asp Lys Trp Arg Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

20 <210> 547

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 547

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu
1 5 10 15
Phe Phe

30 <210> 548

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 548

Asp Lys Trp Lys Ala Val Tyr Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Arg Glu

1 5 10 15
Phe Phe
<210> 549
<211> 18
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
<400> 549
10 Phe Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 550
<211> 18
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
<400> 550
20 Phe Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 551
<211> 18
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido
<400> 551
30 Phe Phe Asp Lys Phe Ala Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Asp
<210> 552
<211> 18
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 552

Phe Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

5 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 553

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 553

Glu Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Arg Asp Tyr Val Ala Lys Trp

15 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 554

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 554

Phe Phe Glu Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Arg Trp

25 1 5 10 15

Lys Asp

<210> 555

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 555

Phe Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp

35 1 5 10 15

Arg Asp

<210> 556

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 556

Phe Phe Asp Lys Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Asp

10 <210> 557

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 557

Phe Phe Glu Lys Phe Ala Asp Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Asp

20 <210> 558

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 558

Phe Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Glu Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Asp

30 <210> 559

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 559

Phe Phe Glu Arg Phe Ala Glu Ala Phe Lys Asp Tyr Val Ala Lys Trp
1 5 10 15
Lys Glu
<210> 560

5 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

10 <400> 560
Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 561

15 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

20 <400> 561
Phe Phe Asp Lys Phe Lys Asp Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp
<210> 562

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Construcción sintética; mimético de péptido

30 <400> 562
Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Glu
<210> 563

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

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 563

5 Phe Phe Glu Arg Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 564

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 564

15 Phe Phe Glu Lys Phe Arg Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 565

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 565

25 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Arg Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 566

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 566

35 Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Arg Phe
1 5 10 15
Trp Asp

<210> 567

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 567

Phe Phe Asp Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

10 Trp Asp

<210> 568

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 568

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Asp Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

20 Trp Asp

<210> 569

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 569

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Glu Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

30 Trp Asp

<210> 570

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; mimético de péptido

<400> 570

Phe Phe Glu Lys Phe Lys Glu Phe Phe Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
1 5 10 15

Trp Glu

<210> 571

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo de épsilon metil-Lys

10 <220>

<221> misc

<222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es épsilon metilada

<220>

15 <221> misc

<222> (9) .. (9)

<223> Lys en la posición 9 es épsilon metilada

<220>

<221> misc

20 <222> (13) .. (13)

<223> Lys en la posición 13 es épsilon metilada

<220>

<221> misc

<222> (15) .. (15)

25 <223> Lys en la posición 15 es épsilon metilada

<400> 571

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15

Ala Phe

30 <210> 572

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Construcción sintética; análogo de épsilon metil-Lys

<220>

<221> misc

<222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es épsilon metilada

40 <220>

<221> misc

<222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon metilada
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon metilada
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 10 <223> Lys en la posición 15 es épsilon metilada
 <400> 572
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 15 <210> 573
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Construcción sintética; análogo épsilon de N-dimetilLys
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-dimetilLys
 25 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-dimetilLys
 <220>
 30 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-dimetilLys
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-dimetilLys
 <400> 573
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 40 Ala Phe
 <210> 574
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo épsilon de N-dimetilLys

<220>

5 <221> misc
<222> (4) .. (4)
<223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-dimetilLys

<220>

10 <221> misc
<222> (9) .. (9)
<223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-dimetilLys

<220>

15 <221> misc
<222> (13) .. (13)
<223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-dimetilLys

<220>

20 <221> misc
<222> (15) .. (15)
<223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-dimetilLys

<400> 574

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
1 5 10 15
Ala Phe

<210> 575

25 <211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo épsilon de N-dimetilLys

30 <220>
<221> misc
<222> (4) .. (4)
<223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-dimetilLys

<220>

35 <221> misc
<222> (9) .. (9)
<223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-dimetilLys

<400> 575

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
40 1 5 10 15
Ala Phe

<210> 576

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Construcción sintética; análogo épsilon N-dietil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-Dietil-Lys
 10 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
 15 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
 <221> misc
 20 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <400> 576
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 25 Ala Phe
 <210> 577
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo épsilon N-dietil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 35 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-Dietil-Lys
 40 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-Dietil-Lys

- <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-Dietil-Lys
- 5 <400> 577
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 578
- 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo épsilon N-dietil-Lys
- 15 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
- 20 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
- 25 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <220>
- 30 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-Dietil-Lys
 <400> 578
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
- 35 <210> 579
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
- 40 <223> Construcción sintética; épsilon-N-monometil-Lys análogo
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-monometil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 5 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-monomietil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-monometil-Lys
 10 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-monometil-Lys
 <400> 579
 15 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 580
 <211> 18
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo de épsilon-N-monometil-Lys
 <220>
 25 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-monometil-Lys
 <220>
 <221> misc
 30 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-monometil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 35 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-monometil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-monometil-Lys
 40 <400> 580
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

Ala Phe

<210> 581

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo de épsilon-N-monometil-Lys

<220>

10 <221> misc

<222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-monometil-Lys

<220>

<221> misc

15 <222> (9) .. (9)

<223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-monometil-Lys

<220>

<221> misc

<222> (13) .. (13)

20 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-monometil-Lys

<220>

<221> misc

<222> (15) .. (15)

<223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-monometil-Lys

25 <400> 581

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

Ala Phe

<210> 582

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo de épsilon-N-etil-Lys

<220>

35 <221> misc

<222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-etil-Lys

<220>

40 <221> misc

<222> (9) .. (9)

<223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-etil-Lys

<220>

<221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-etil-Lys
 <220>
 5 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-etil-Lys
 <400> 582
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 10 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 583
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo de épsilon-N-etilLys
 <220>
 <221> misc
 20 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-etil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 25 <223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-etil-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-etil-Lys
 30 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-etil-Lys
 <400> 583
 35 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 584
 <211> 18
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética; análogo de épsilon-N-etil-Lys

<220>

<221> misc

<222> (4) .. (4)

5 <223> Lys en la posición 4 es épsilon-N-etil-Lys

<220>

<221> misc

<222> (9) .. (9)

<223> Lys en la posición 9 es épsilon-N-etil-Lys

10 <220>

<221> misc

<222> (13) .. (13)

<223> Lys en la posición 13 es épsilon-N-etil-Lys

<220>

15 <221> misc

<222> (15) .. (15)

<223> Lys en la posición 15 es épsilon-N-etil-Lys

<400> 584

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

20 1 5 10 15

Ala Phe

<210> 585

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys

<220>

<221> misc

30 <222> (4) .. (4)

<223> Lys en la posición 4 es una homo-Lys

<220>

<221> misc

<222> (9) .. (9)

35 <223> Lys en la posición 9 es una homo-Lys

<220>

<221> misc

<222> (13) .. (13)

<223> Lys en la posición 13 es una homo-Lys

40 <220>

<221> misc

<222> (15) .. (15)

<223> Lys en la posición 15 es una homo-Lys

<400> 585

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- <210> 586
- 5 <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
- 10 <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
- <220>
- 15 <221> misc
- <222> (9) .. (9)
- <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- 20 <222> (13) .. (13)
- <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- <222> (15) .. (15)
- 25 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
- <400> 586

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- 30 <210> 587
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 35 <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
- 40 <220>
- <221> misc
- <222> (9) .. (9)
- <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
- <220>

<221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 <220>
 5 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 <400> 587
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 10 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 588
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 20 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 25 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 30 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 588
 35 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 589
 <211> 18
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
 5 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
 10 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 589
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 20
 Ala Phe
 <210> 590
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 30 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 35 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 40 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 590

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- <210> 591
- 5 <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
- 10 <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
- <220>
- 15 <221> misc
- <222> (9) .. (9)
- <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- 20 <222> (13) .. (13)
- <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- <222> (15) .. (15)
- 25 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
- <400> 591

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- 30 <210> 592
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 35 <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
- <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
- 40 <220>
- <221> misc
- <222> (9) .. (9)
- <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 5 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 592
 10 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 593
 <211> 18
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys
 <220>
 20 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 25 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 30 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 35 <400> 593
 Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 594
 40 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Construcción sintética; análogo de homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)

5 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys

10 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys

<220>
 15 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 594

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu

20 1 5 10 15
 Ala Phe

<210> 595
 <211> 18
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética; análogo homo-Lys

<220>
 <221> misc

30 <222> (4) .. (4)
 <223> Lys en la posición 4 es homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)

35 <223> Lys en la posición 9 es homo-Lys

<220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Lys en la posición 13 es homo-Lys

40 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Lys en la posición 15 es homo-Lys
 <400> 595

Asp Trp Phe Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- <210> 596
- 5 <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
- 10 <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-dimetil-ornitina
- <220>
- 15 <221> misc
- <222> (9) .. (9)
- <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-dimetil-ornitina
- <220>
- <221> misc
- 20 <222> (13) .. (13)
- <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-dimetil-ornitina
- <220>
- <221> misc
- <222> (15) .. (15)
- 25 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-dimetil-ornitina
- <400> 596

Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

- 30 <210> 597
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 35 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
- <220>
- <221> misc
- <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-dimetil-ornitina
- 40 <220>
- <221> misc

<222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 10 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <400> 597
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 15 <210> 598
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-dimetil-ornitina
 25 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 30 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es un delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es un delta-N-dimetil-ornitina
 <400> 598
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 40 Ala Phe
 <210> 599
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 <220>
 <221> misc
 5 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posicion 4 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 10 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posicion 9 es una delta-N-dimetil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posicion 13 es un delta-N-dimetil-ornitina
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posicion 15 es un delta-N-dimetil-ornitina
 <400> 599
 20 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 600
 <211> 18
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 <220>
 30 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-dietil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-dietil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 40 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-dietil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-dietil-ornitina

<400> 600

Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
1 5 10 15
Ala Phe

5 <210> 601

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética; ornitina análogos

<220>

<221> misc

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-metil-ornitina

15 <220>

<221> misc

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-metil-ornitina

<220>

20 <221> misc

<222> (13) .. (13)

<223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-metil-ornitina

<220>

<221> misc

25 <222> (15) .. (15)

<223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-metil-ornitina

<400> 601

Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
1 5 10 15

30 Ala Phe

<210> 602

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética; análogos de ornitina

<220>

<221> misc

<222> (4) .. (4)

40 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-metil-ornitina

<220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es un delta-N-metil-ornitina

5 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es un delta-N-metil-ornitina

10 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es un delta-N-metil-ornitina

<400> 602
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 15 1 5 10 15
 Ala Phe

<210> 603
 <211> 18
 <212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina

25 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-metil-ornitina

30 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-metil-ornitina

35 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-metil-ornitina

40 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-metil-ornitina

<400> 603
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe

<210> 604
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 10 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es un delta-N-etil-ornitina
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 20 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-etil-ornitina
 <400> 604
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 25 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 605
 <211> 18
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 <220>
 <221> misc
 35 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 40 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-etil-ornitina

<220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 <223> Xaa en la posición 15 es una delta-N-etil-ornitina
 5 <400> 605
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 606
 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; análogos de ornitina
 15 <220>
 <221> misc
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa en la posición 4 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 20 <221> misc
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa en la posición 9 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 25 <222> (13) .. (13)
 <223> Xaa en la posición 13 es una delta-N-etil-ornitina
 <220>
 <221> misc
 <222> (15) .. (15)
 30 <223> Xaa en la posición 15 es un delta-N-etil-ornitina
 <400> 606
 Asp Trp Phe Xaa Ala Phe Tyr Asp Xaa Val Ala Glu Xaa Phe Xaa Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 35 <210> 607
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 607
 Arg Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys Arg Leu
 1 5 10

<210> 608
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 608
 Arg Met Leu Arg Lys Arg Met Lys Arg Leu
 1 5 10
 10 <210> 609
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 609
 Arg Leu Leu Arg Lys Pro Leu Lys Arg Leu
 1 5 10
 <210> 610
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 25 <400> 610
 Arg Val Leu Arg Lys Arg Val Asn Arg Leu
 1 5 10
 <210> 611
 <211> 10
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 611
 35 Arg Leu Val Arg Lys Arg Leu Lys Arg Met
 1 5 10
 <210> 612
 <211> 10
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 612

Arg Leu Leu Arg Arg Arg Leu Arg Arg Leu
 1 5 10
 <210> 613
 <211> 10
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 613

Arg Phe Phe Arg Lys Arg Leu Lys Arg Leu
 1 5 10
 <210> 614
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Asociación lípido-péptido
 <400> 614

Phe Ala Glu Lys Leu Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Leu
 20 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 615
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Asociación lípido-péptido
 <400> 615

Phe Ala Glu Lys Phe Lys Glu Ala Val Lys Asp Tyr Phe Ala Lys Phe
 30 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 616
 <211> 18
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; Asociación lípido-péptido
 <400> 616

Lys Ala Phe Glu Glu Val Leu Ala Lys Lys Phe Tyr Asp Lys Ala Leu
 40 1 5 10 15
 Trp Asp
 <210> 617

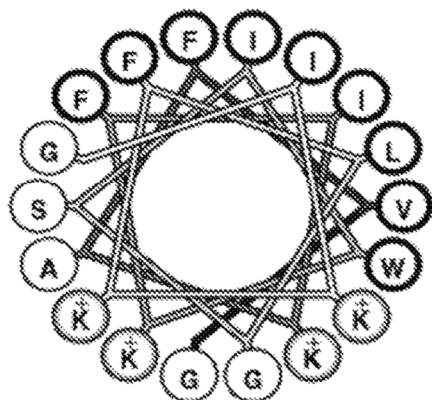
<211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Construcción sintética; dominio de unión al receptor de ApoE
 <400> 617
 Leu Arg Leu Leu Arg Lys Leu Lys Arg Arg
 1 5 10
 <210> 618
 10 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 15 <400> 618
 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Phe Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Ala Phe
 <210> 619
 20 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética; mimético de péptido
 25 <400> 619
 Asp Trp Leu Lys Ala Phe Tyr Asp Lys Val Ala Glu Lys Phe Lys Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe
 30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido que mimetiza la apolipoproteína-E para el uso en el tratamiento de la arteriosclerosis, en donde el régimen de dosificación comprende al menos un ciclo de tratamiento seguido de una fase de descanso, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar una cantidad efectiva de un péptido que mimetiza la apolipoproteína E una vez a la semana durante al menos cuatro semanas, en donde el péptido que mimetiza la apolipoproteína-E no es administrado durante la fase de descanso.
- 10 2. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el ciclo de tratamiento comprende un segundo ciclo de tratamiento después de la fase de descanso.
3. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la fase de descanso es de al menos cuatro semanas.
- 15 4. El péptido mimetiza la Apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 2, en donde un segundo ciclo de tratamiento es administrado un año desde el comienzo del ciclo de tratamiento inicial, o después de una fase de descanso de cuatro semanas.
- 20 5. El péptido que mimetiza la Apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde un terapéutico de arteriosclerosis distinto del péptido que mimetiza la apolipoproteína E es administrado durante la fase de descanso.
- 25 6. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 5, en donde el terapéutico de arteriosclerosis distinto del péptido que mimetiza la apolipoproteína E es una terapia convencional de disminución de lípidos.
7. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 6, en donde la terapia convencional de disminución de lípidos es una estatina.
- 30 8. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 7, en donde el péptido que mimetiza la apolipoproteína E es LRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°: 1).
- 35 9. El péptido que mimetiza la apolipoproteína E para usarlo de acuerdo a la reivindicación 8, en donde la secuencia de aminoácido LRKLRKLLRDWLKAFYDKVAEKLKEAF (ID SEQ N°:1) está protegida terminalmente con un grupo acetilo protegiendo el amino terminal y un grupo amida protegiendo el carboxilo terminal.

A

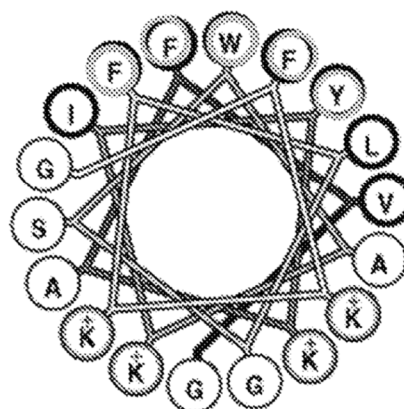
GIKKFLGSIWKFIKAFVG



I8L

B

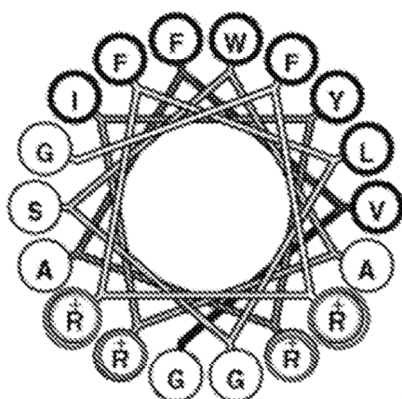
Ac-GFKKFLGSWAKIYKAFVG-NH₂



mI8L

C

Ac-GFRRFLGSWARIYRAFVG-NH₂



mRI8L

FIG. 1A, FIG. 1B y FIG. 1C

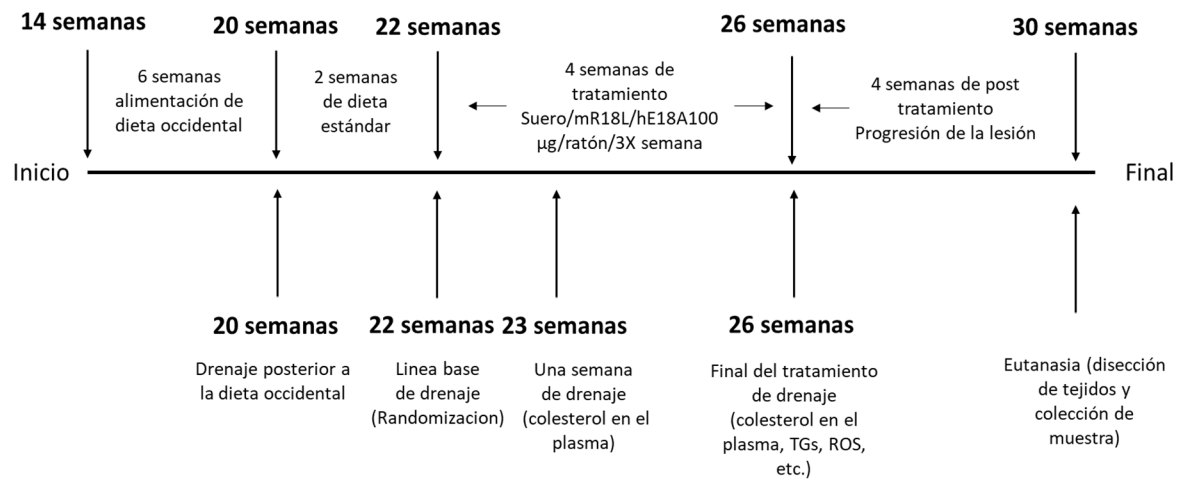
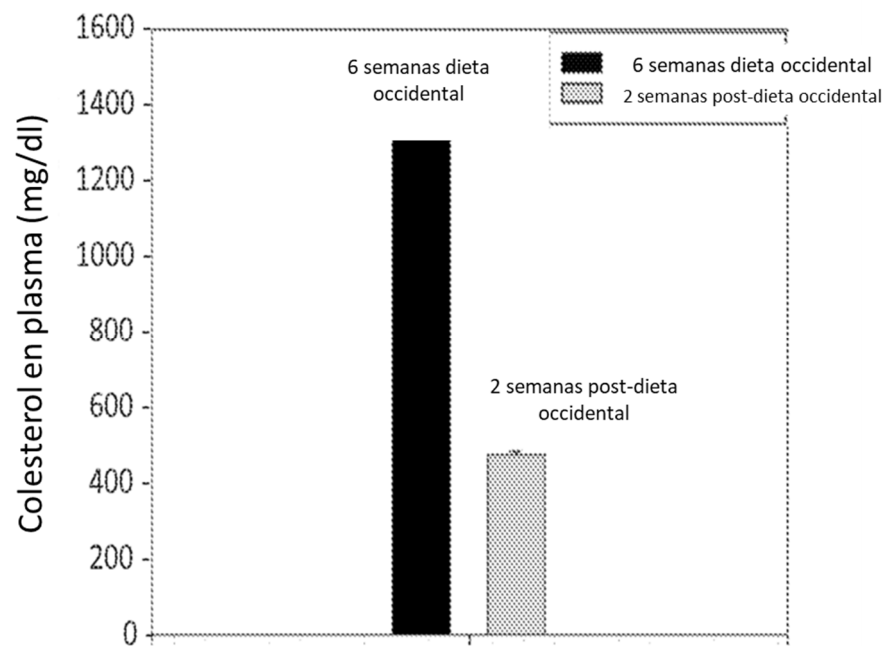


FIG. 2

A



B

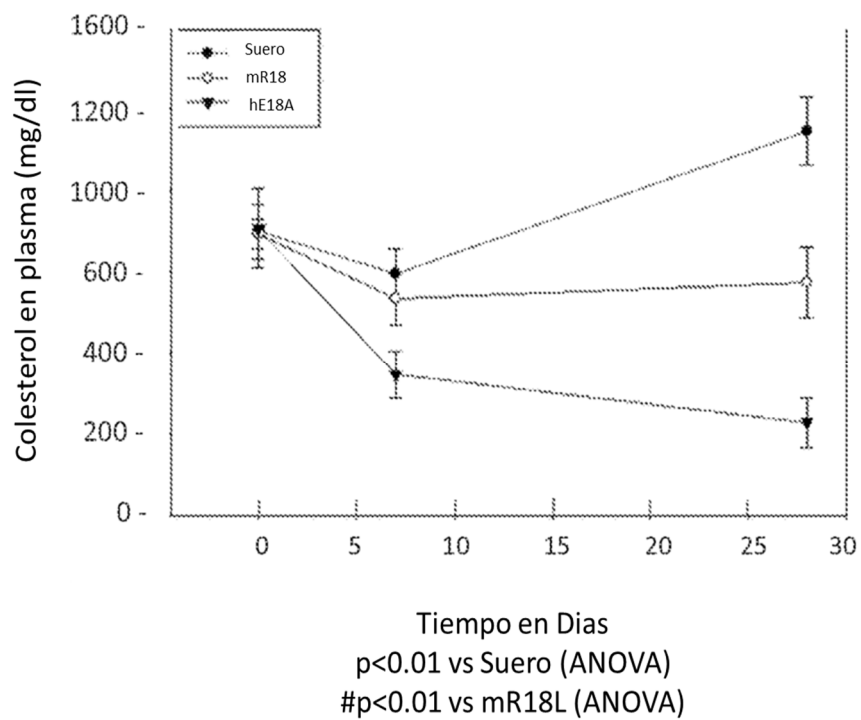


FIG. 3A y FIG. 3B

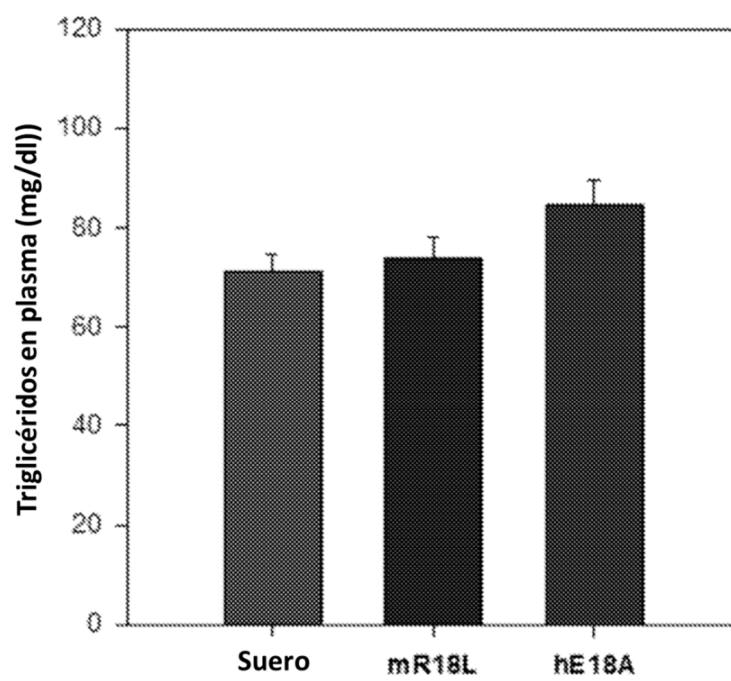


FIG. 4

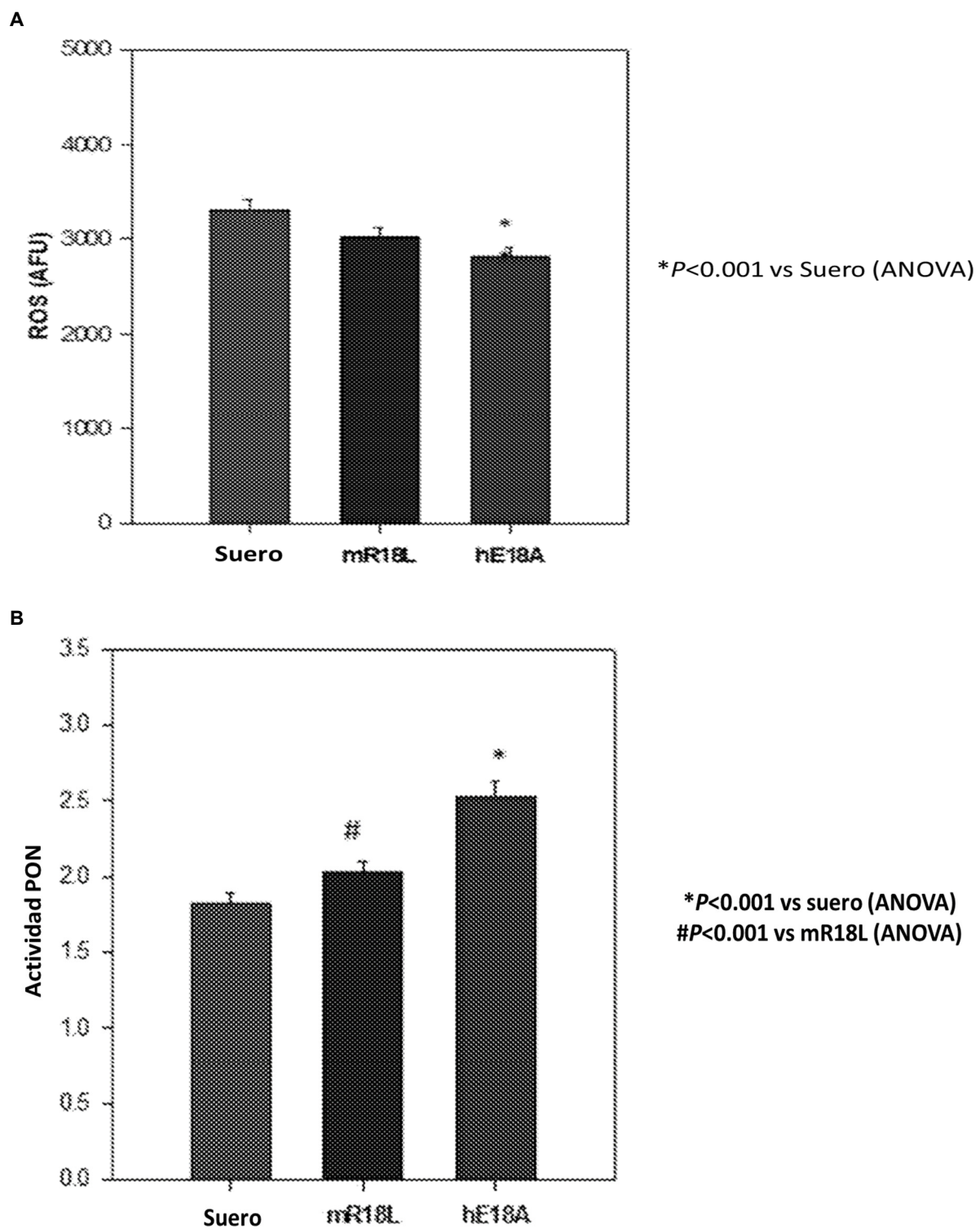


FIG. 5A y FIG. 5B

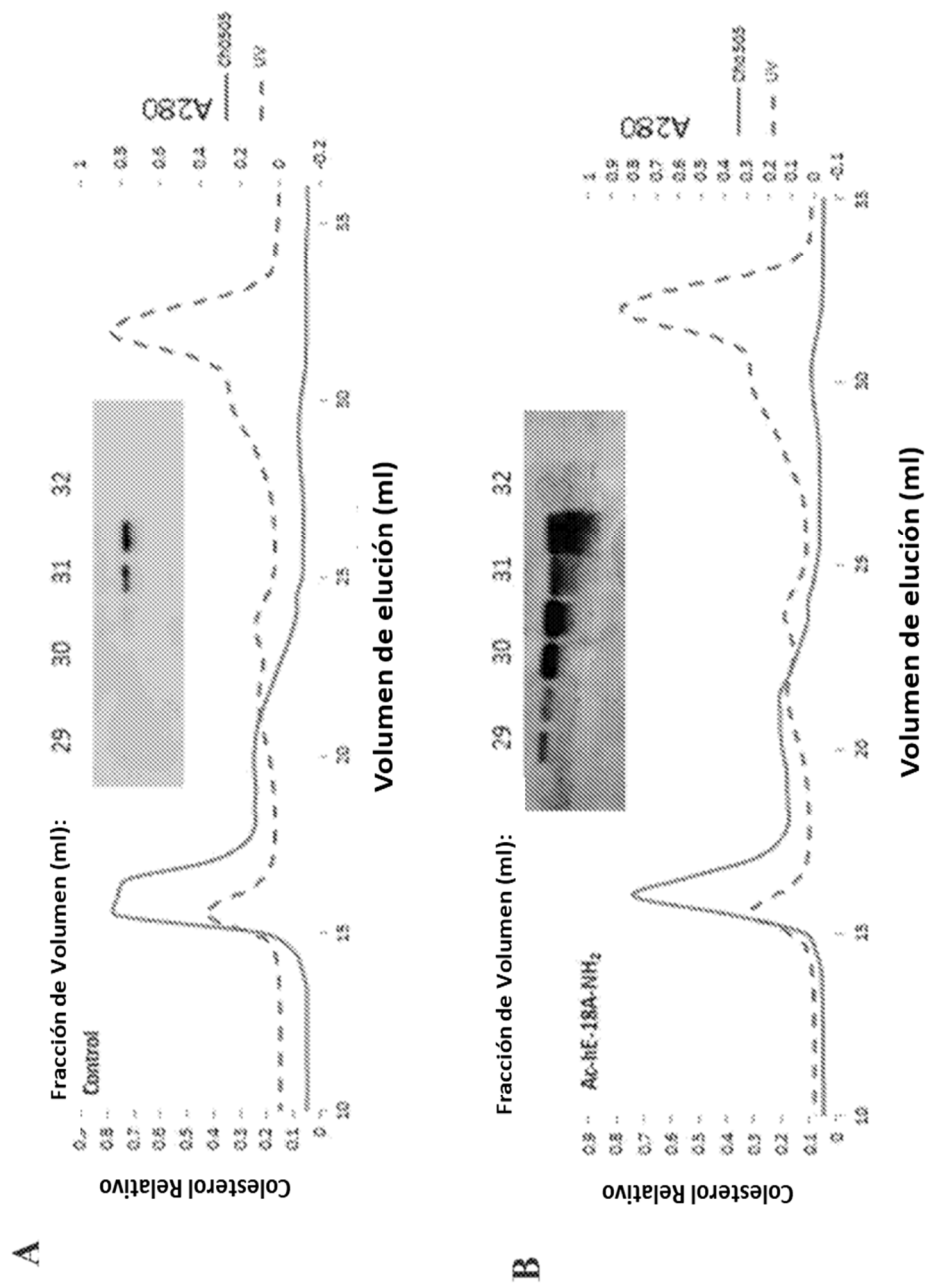


FIG. 6A Y FIG. 6B

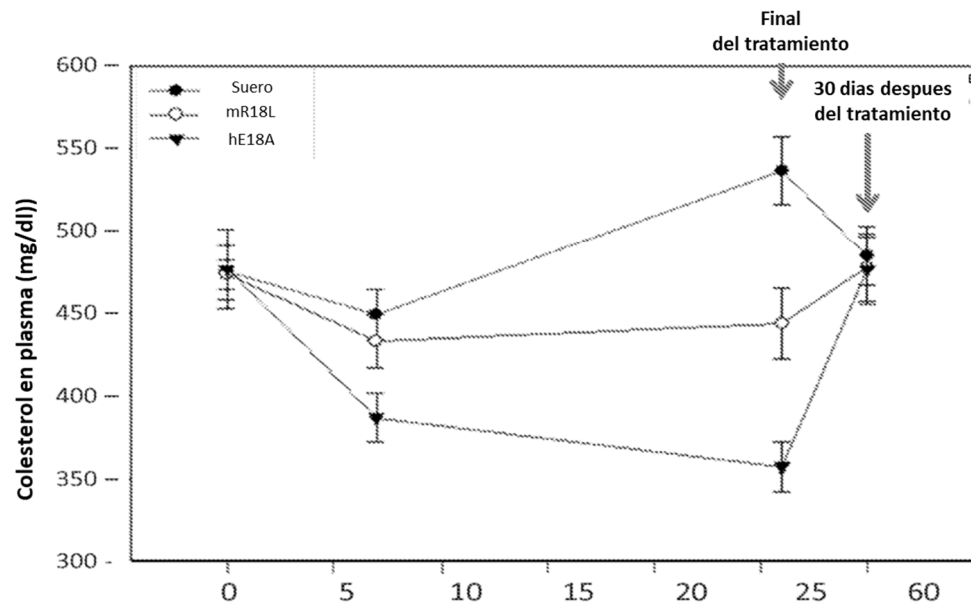
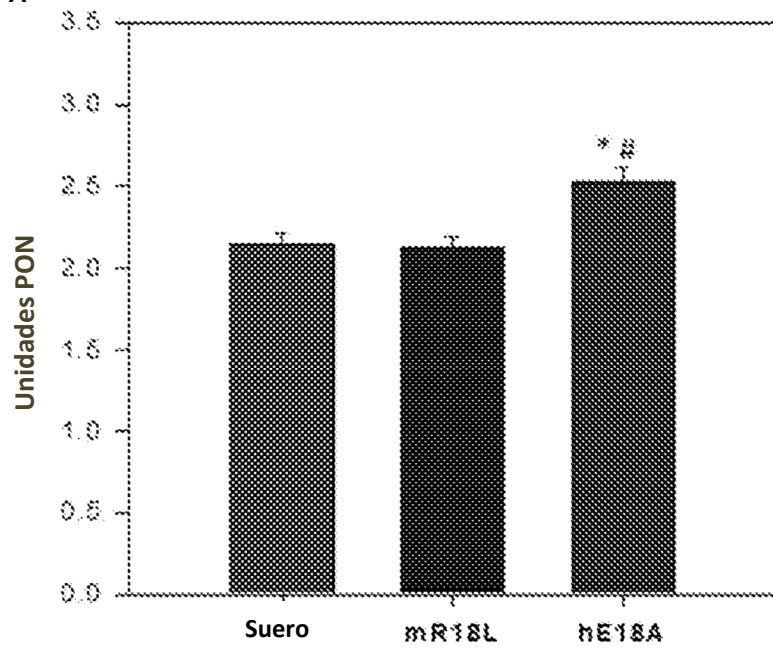


FIG. 7

A



* $P < 0.001$ vs Suero (ANOVA)
 # $P < 0.001$ vs mR18L (ANOVA)

B

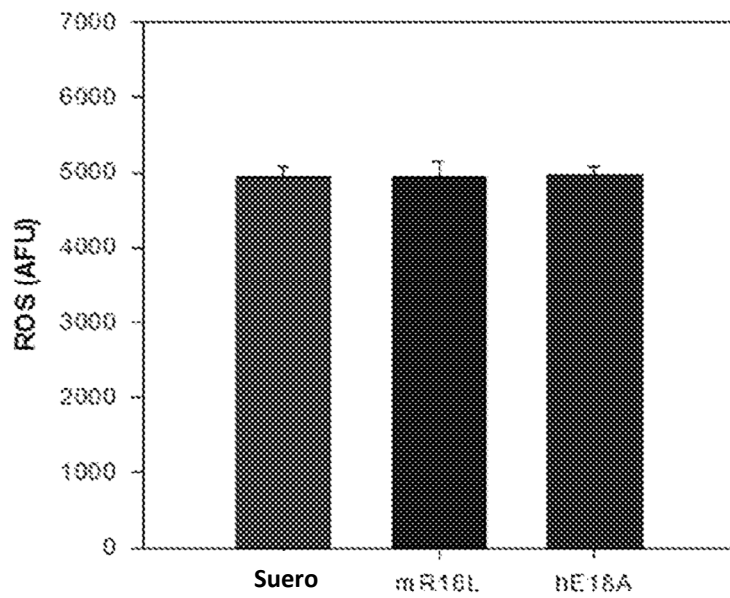
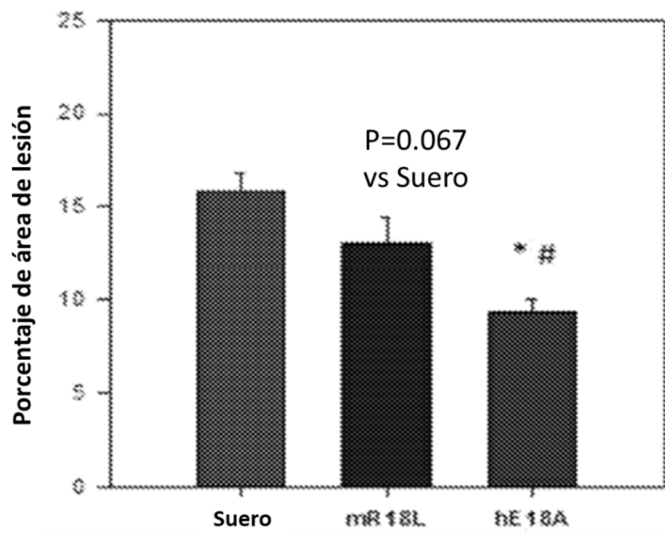


FIG. 8A y FIG. 8B

A



* $P < 0.001$ vs Suero (ANOVA)
 $\#P < 0.05$ vs mR18L (ANOVA)

B

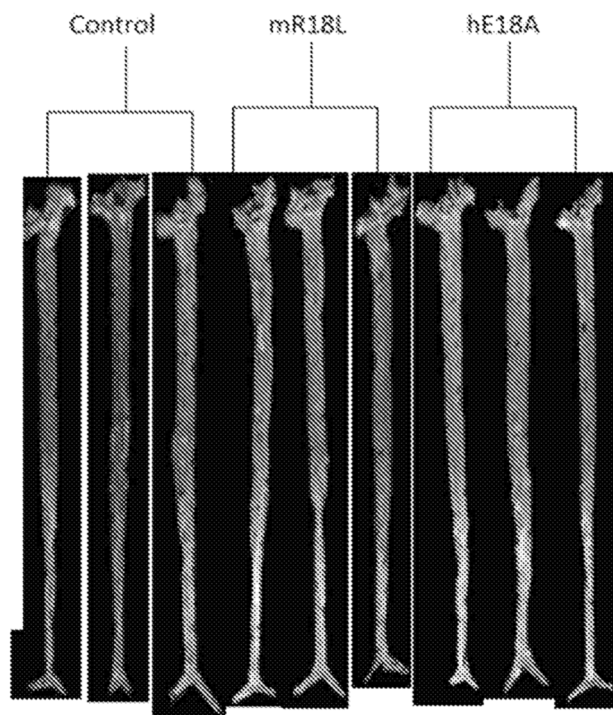


FIG. 9A y FIG. 9B

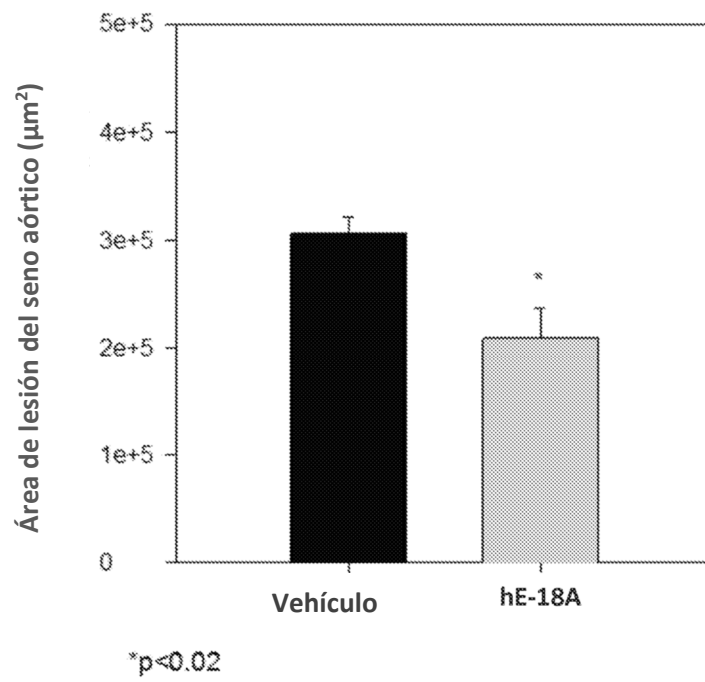


FIG. 10

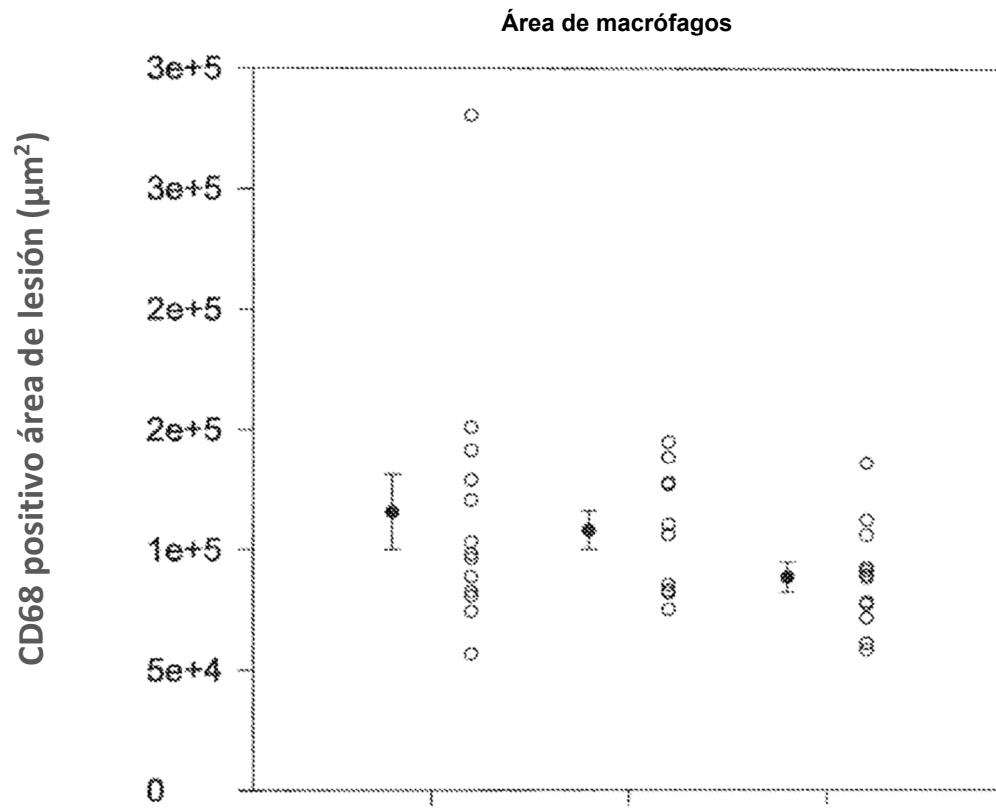
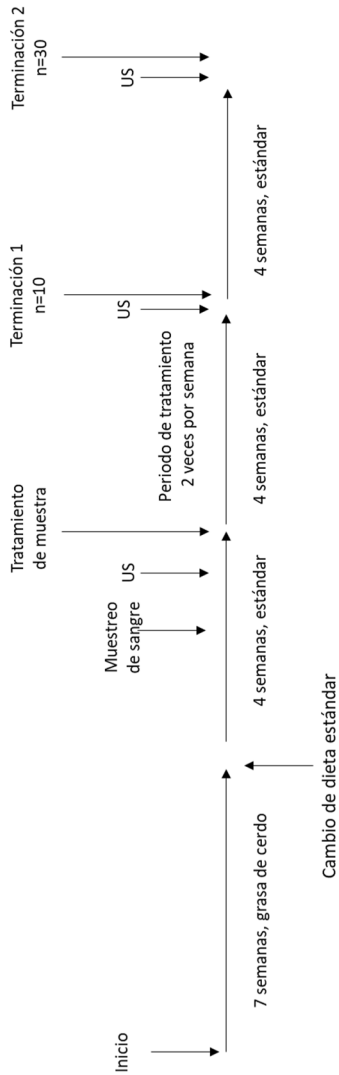


FIG. 11



US = Ultrasonidos

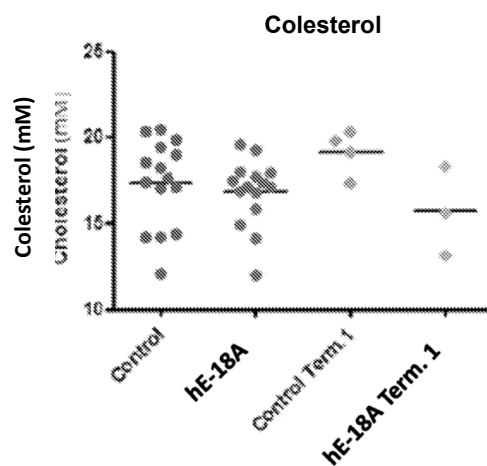
Los ratones tenían 8 semanas de edad al inicio del periodo de la dieta

Tratamiento AEM-28 – 5mg/kg, dos veces por semana durante 4 semanas

Grupo	Tratamiento	Terminación 1	Terminación 2
Control	Vehículo	n=3	n=15
hE-18A	100μ	n=3	n=15

FIG. 12

A



B

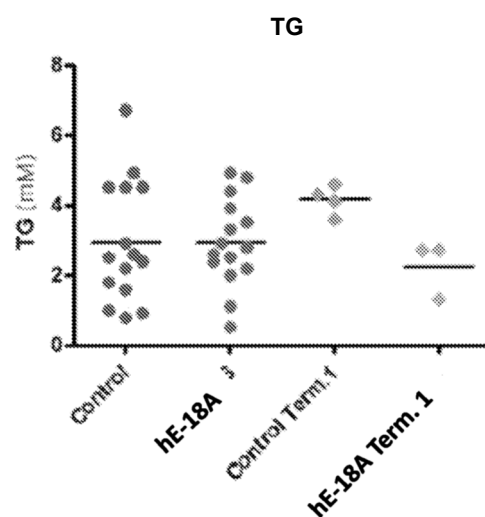
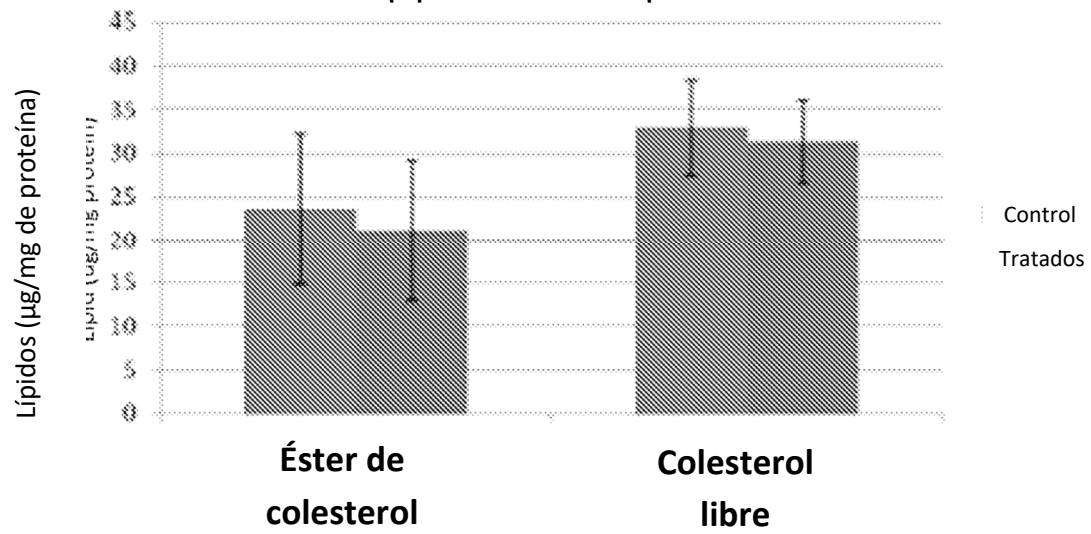


FIG. 13 A y FIG. 13B

A

Contenido de éster de colesterol y contenido de colesterol libre en el hígado de ratones tratados con el péptido mimético de Apo E hE18A



B

Contenido de TG en el hígado de ratones tratados con péptido mimético de Apo E hE-18A

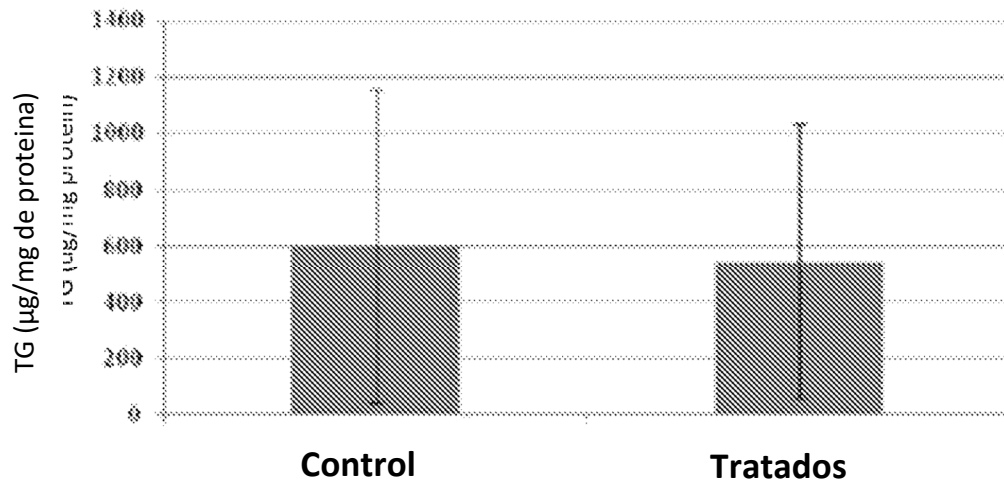


FIG. 14A y FIG. 14B

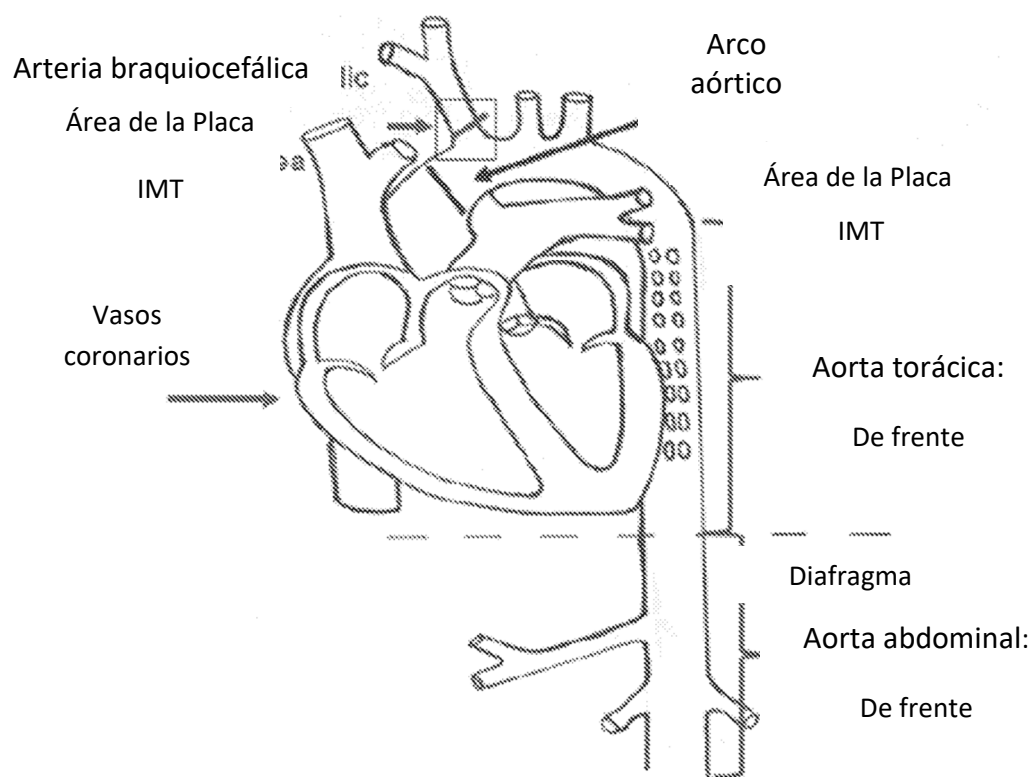


FIG. 15

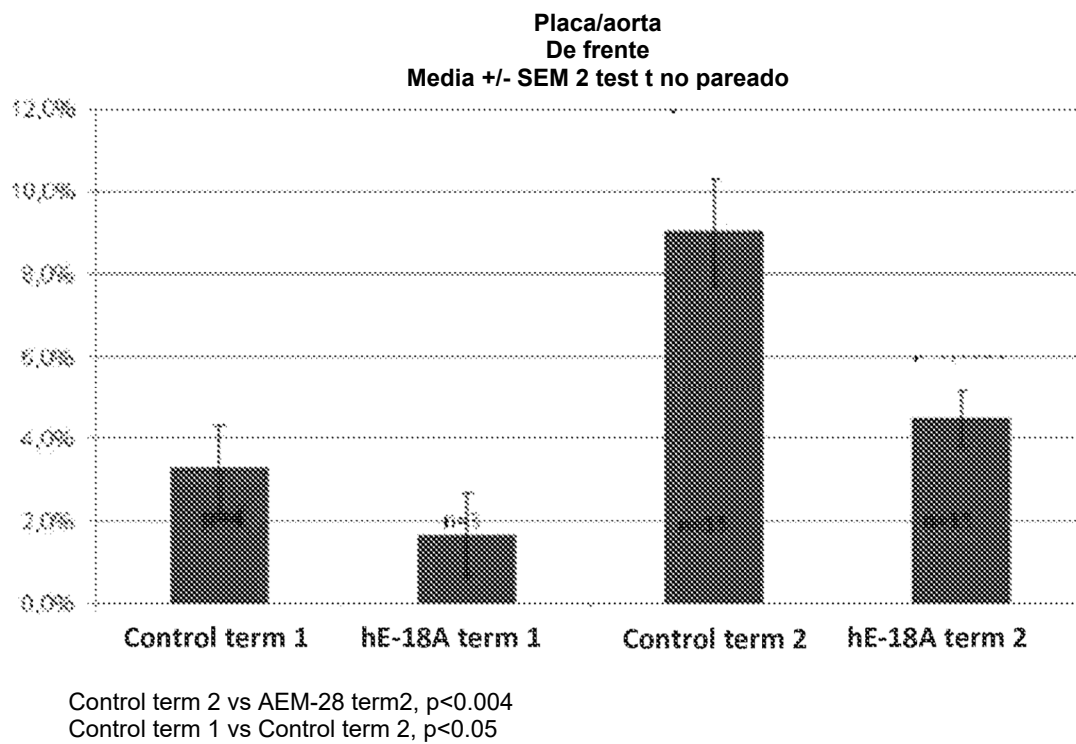


FIG. 16

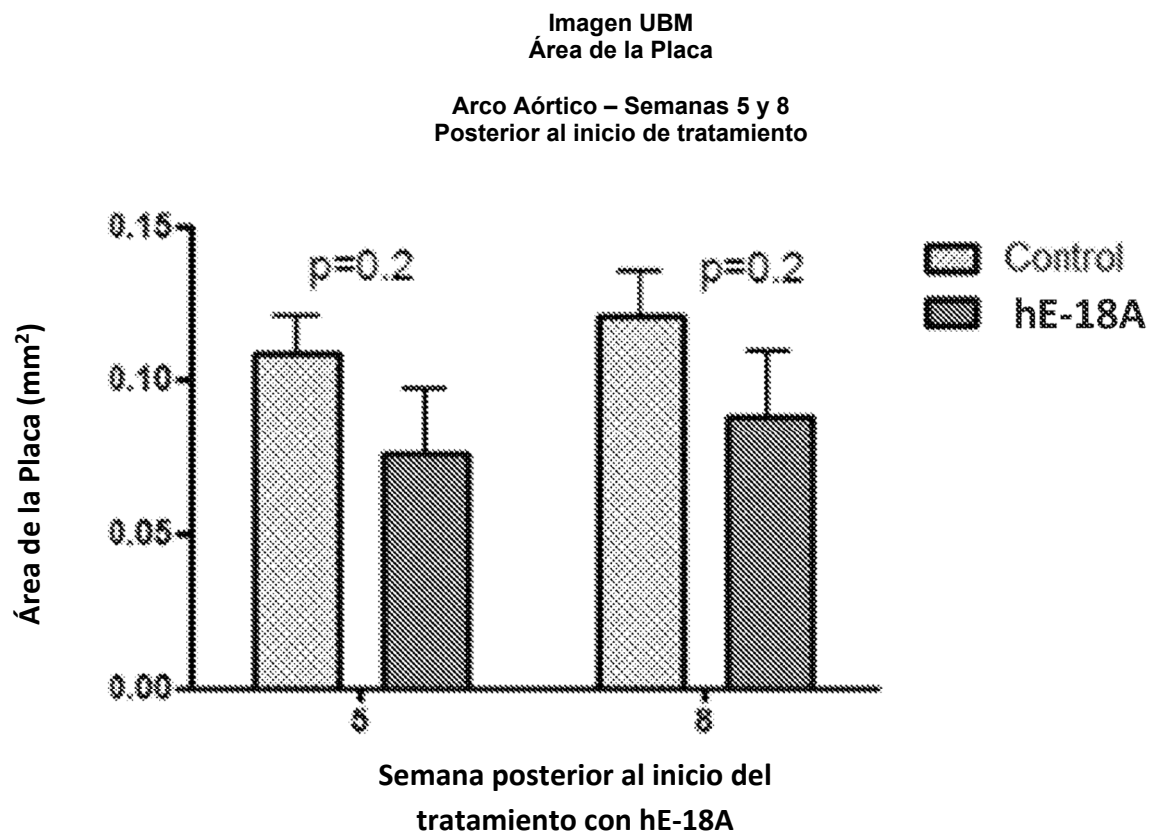


FIG. 17

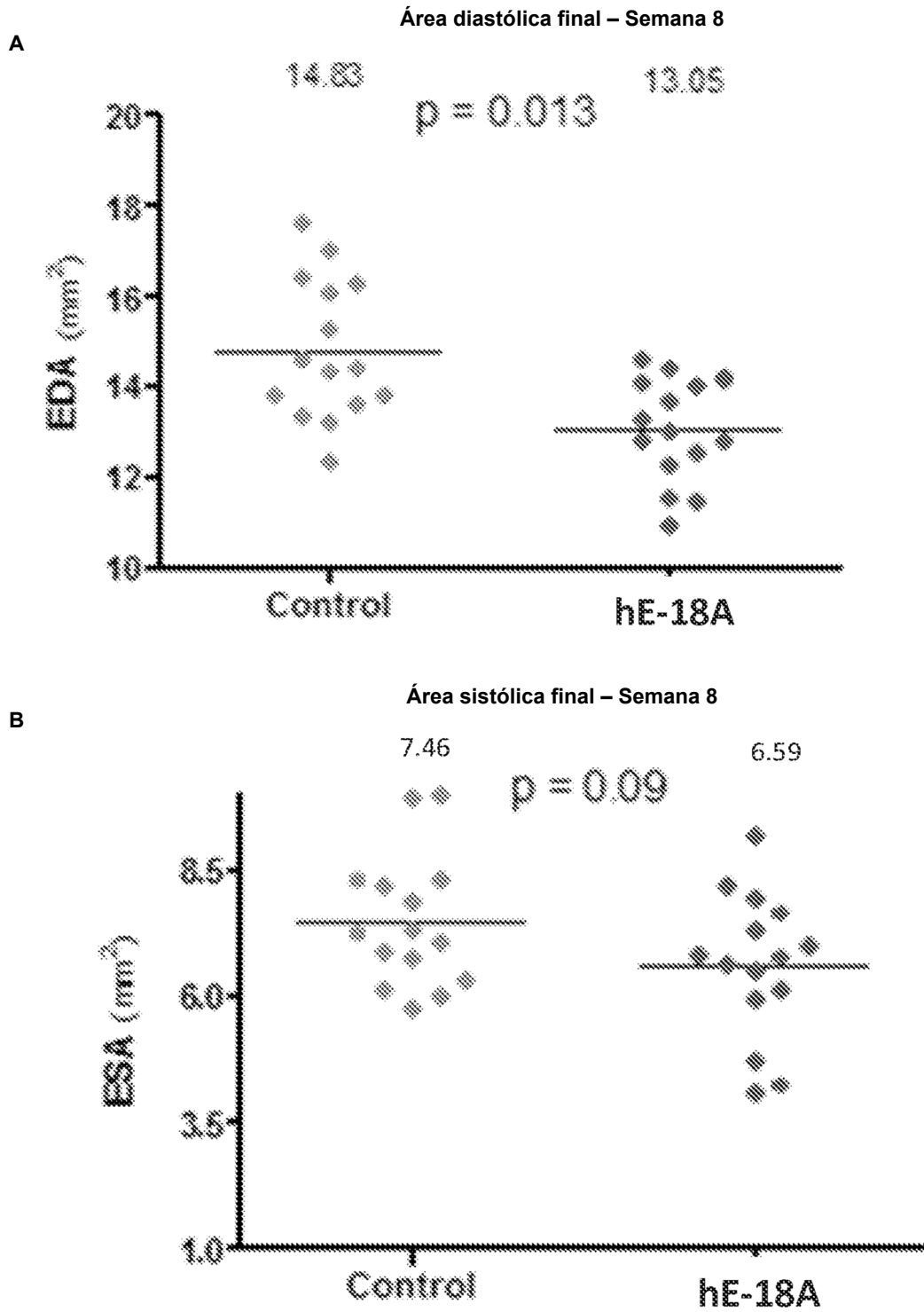


FIG. 18A y FIG. 18B