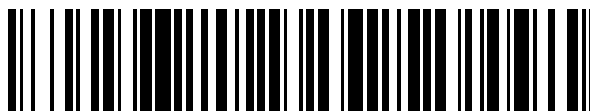


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 424**

51 Int. Cl.:

C12N 15/10 (2006.01)

C12Q 1/68 (2006.01)

C40B 40/06 (2006.01)

C40B 50/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2006 E 10192716 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2341140**

54 Título: **Métodos de codificación enzimática para la síntesis eficiente de grandes bibliotecas**

30 Prioridad:

01.12.2005 DK 200501704

02.12.2005 US 741490 P

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

26.01.2018

73 Titular/es:

NUEVOLUTION A/S (100.0%)

Rønnegade 8, 5.

2100 Copenhagen Ø, DK

72 Inventor/es:

FRANCH, THOMAS;

LUNDORF, MIKKEL DYBRO;

JAKOBSEN, SØREN NYBOE;

OLSEN, EVA KAMPMANN;

ANDERSEN, ANNE LEE;

HOLTMANN, ANETTE;

HANSEN, ANDERS HOLM;

SØRENSEN, ANDERS MALLING;

GOLDBECH, ANNE;

DE LEON, DAEN;

KALDOR, DITTE KIVSMOSE;

SLØK, FRANK ABILDGAARD;

HUSEMOEN, BIRGITTE NYSTRUP;

DOLBERG, JOHANNES;

JENSEN, KIM BIRKEBÆK;

PETERSEN, LENE;

NØRREGAARD-MADSEN, MADS;

GODSKESEN, MICHAEL ANDERS;

GLAD, SANNE SCHRØDER;

NEVE, SØREN;

THISTED, THOMAS;

KRONBERG, TINE TITILOLA AKINLEMINU;

SAMS, CHRISTIAN;

FELDING, JAKOB;

FRESKGÅRD, PER-OLA;

GOULIAEV, ALEX HAAHR y

PEDERSEN, HENRIK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 651 424 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).

Métodos de codificación enzimática para la síntesis eficiente de grandes bibliotecas**Descripción****5 Campo técnico de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a complejos bifuncionales y los métodos para la síntesis de tales complejos, así como a métodos para la síntesis por división y mezcla de diferentes moléculas de cada uno unidos a un único oligonucleótido identificador de cadena que comprenden una pluralidad de etiquetas de identificación de la molécula y/o las entidades químicas que han participado en la síntesis de la molécula. La invención también se refiere a un método para generar una biblioteca de diferentes complejos y métodos bifuncionales para la selección de moléculas y/o identificar moléculas que tienen una propiedad deseable, tales como la afinidad por un compuesto objetivo.

15 Antecedentes de la invención

[0002] Métodos de síntesis conocidos como división y mezcla, o división y se recombinan, se conocen y se han utilizado para la síntesis de moléculas diferentes. Métodos de división y mezcla para la síntesis de polipéptidos y otros polímeros bioquímicos se han descrito por ejemplo en el documento US 5.723.598 dirigido a la generación de una biblioteca de complejos bifuncionales que comprende un polipéptido y un oligonucleótido identificador que comprende marcas en la forma de una secuencia de nucleótidos que identifica aminoácidos que participaron en la formación del polipéptido. Los métodos están dirigidos a la unión química de etiquetas y no divulgan ligamiento enzimático, como la ligadura, de las etiquetas de nucleótidos que constituyen el oligonucleótido identificador.

[0003] WO 00/23458 describe un método de división y mezcla en el que las etiquetas de ácido nucleico están implicadas tanto en la síntesis de la molécula como la identificación de molécula.

[0004] WO 2004/039825 y WO 2005/058479 describen métodos de división y mezcla en los que las etiquetas en la forma de oligonucleótidos identificadores están vinculados enzimáticamente. Los métodos de la técnica anterior no describen la ligadura de un sustrato de oligonucleótido de doble cadena que comprende una pluralidad de etiquetas y complementarias anti-etiquetas al menos parcialmente hibridadas entre sí, en el que dichos resultados de ligadura en la formación de un oligonucleótido identificador que comprende una pluralidad de nucleótidos consecutivos en forma de etiquetas unidas covalentemente, mientras que anti-etiquetas del sustrato de doble hebra oligonucleótido no se ven afectadas por la acción de la ligasa, es decir, ninguna anti-marca se une covalentemente como resultado de la ligación enzimática de la parte de etiqueta del sustrato de doble hebra de oligonucleótidos.

[0005] También se hace referencia a métodos WO2006/053571 que describen métodos para la síntesis de molécula.

40 Resumen de la invención

[0006] Hay una necesidad de métodos mejorados para la síntesis de división y mezcla de las bibliotecas de moléculas pequeñas para, por ejemplo fines farmacéuticos y otros. Las moléculas pequeñas inicialmente pueden ser sintetizadas como parte de un complejo bifuncional que comprende además un oligonucleótido identificador que identifica los reactivos que han participado en la síntesis de la molécula pequeña.

[0007] Los métodos de la presente invención emplean un paso de ligación en el que el sustrato para la ligasa está en una forma de doble cadena y en el que el sustrato comprende una pluralidad de etiquetas y al menos una o más anti-etiquetas en la que las etiquetas y anti-etiqueta(s) se hibridan al menos en parte a la otra. Las etiquetas están unidas covalentemente como resultado de la acción de una enzima que comprende una actividad de ligasa en el sustrato de cadena doble, pero ninguna anti-etiqueta está unida covalentemente como resultado de dicha acción de la ligasa.

[0008] El método facilita la separación de las etiquetas de ligado y discretas, anti-etiquetas no ligadas debido al tamaño y diferencia de peso molecular entre (i) el oligonucleótido identificador monocatenario antes mencionado que comprende una pluralidad de etiquetas unidas covalentemente y (ii) anti-etiquetas discretas, no ligadas. El oligonucleótido identificador que comprende las etiquetas ligadas tendrá típicamente una longitud de al menos aproximadamente 3 veces la longitud de las anti-etiquetas individuales.

[0009] En una realización, las etiquetas comprenden un fosfato 5', o un grupo reactivo ligable variante, mientras que anti-etiquetas no lo hacen. Por lo tanto, el creciente complejo bifuncional comprenderá una hebra "superior" unida covalentemente a la que un número, tal como una o más anti-etiqueta(s) no ligadas y más cortas se hibridan/se reconocen. Esto permite la eliminación de anti-etiqueta(s), por ejemplo, después de realizarse todas las adiciones de etiqueta (Fig. 1) o después de realizarse cada adición de etiqueta (Fig. 6).

[0010] La eliminación de anti-etiquetas generalmente aumenta la fidelidad y permite la extensión después de la purificación del identificador de oligonucleótido monocatenario que comprende una pluralidad de etiquetas ligadas.

Dicha extensión hace posible el uso de secuencias de selección específica, lo que mejora la robustez hacia la contaminación, que es un fenómeno bien conocido cuando se llevan a cabo por ejemplo las amplificaciones por PCR. Además, se puede utilizar la diversificación de secuencias que diversifica combinaciones de etiquetas no distinguibles de otro modo. Esto hace que sea posible identificar secuencias de combinación de etiquetas que puedan surgir durante la PCR a partir de una sola combinación de etiqueta. Es ventajoso identificar tales secuencias, ya que de otro modo pueden interpretarse por surgir de varias entidades moleculares que contienen la misma combinación de etiqueta, lo que indica que la combinación de etiqueta específica corresponde a una pequeña molécula con relativamente alta capacidad de ser retenida durante los procedimientos de selección subsiguientes.

[0011] Además, debido al diseño de las etiquetas, la hibridación cruzada entre las etiquetas de cadena simple se puede reducir o esencialmente eliminar. Esto mejora en gran medida el proceso de purificación de los complejos bifuncionales que comprenden oligonucleótidos identificadores de cadena simple siguiendo las reacciones de síntesis. Un problema asociado con la purificación de complejos bifuncionales que comprenden oligonucleótidos identificadores dobles varados es que tales identificadores son propensos a la hibridación ilegítima cuando se reanudan las condiciones de renaturalización después de un proceso de purificación en condiciones de desnaturalización.

[0012] Con el fin de lograr un grado mínimo de hibridación cruzada entre las etiquetas en un oligonucleótido identificador, las etiquetas se pueden diseñar utilizando un algoritmo de ordenador para maximizar u optimizar el número de discrepancias entre cualquier par oligo, por ejemplo, lo que resulta en un mínimo de siete desajustes entre cualesquiera dos etiquetas. Esto maximiza o optimiza la fidelidad de la hibridación y permite el uso de métodos de clasificación, tales como los descritos por ejemplo en el documento WO 00/23458 (Harbury). Además, aumenta la robustez de la decodificación por secuenciación, por ejemplo, la información de la etiqueta se puede decodificar incluso si se producen errores de secuenciación.

[0013] También es posible llevar a cabo una reacción de templado con los reactivos y las etiquetas. Después de las reacciones de reactivos resultantes en la síntesis de la molécula, el exceso de reactivos se representa como no reactivo, por ejemplo, mediante la adición de un extintor en forma por ejemplo de un reactivo que reacciona con exceso de reactivos, por ejemplo mediante el aumento de pH, etc, o por eliminación de un reactante que es crítico para la reacción, etc. Esto se puede hacer, por ejemplo, antes de, después de o en paralelo con la desprotección de los reactivos reaccionados.

[0014] El mismo principio se puede aplicar a las etiquetas. Etiquetas que no han reaccionado pueden hacerse no reactivas en uno o más sitio(s) de reacción de etiqueta, por ejemplo, mediante la desfosforilación de etiquetas que contienen fosfatos 5'. Ventajas asociadas con estos pasos incluyen mayor fidelidad y la posible omisión de etapas de purificación entre los ciclos de reacción.

[0015] El mismo principio también se puede aplicar al sitio de reacción química en los complejos de crecimiento.

[0016] En una realización de la presente invención, se proporciona un método para la síntesis de un complejo bifuncional que comprende una molécula y un único identificador de oligonucleótido de cadena unido a la molécula, comprendiendo dicho método las etapas de

i) proporcionar un oligonucleótido de visualización a

a) uno o más sitio(s) de reacción más químico(s) que comprende uno o más grupos reactivos y

b) uno o más sitio(s) de cebado para la adición enzimática de una marca,

ii) proporcionar un primer reactivo que comprende una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos capaces de reaccionar con

c) el sitio de uno o más productos químicos de reacción(s) del oligonucleótido de visualización, y/o

d) uno o más grupos reactivos de al menos un primer reactivo que comprende además una o más entidades químicas, en el que dicho primer reactivo adicional se proporciona de manera simultánea o secuencialmente en cualquier orden con el primer reactivo,

iii) proporcionar una primera marca de oligonucleótido capaz de hibridarse a una parte de un primer oligonucleótido de anti-etiqueta, en el que la primera marca de oligonucleótido identifica el primer reactivo y, opcionalmente, el primer reactivo adicional,

iv) proporcionar una anti-etiqueta de primer oligonucleótido capaz de hibridarse con al menos parte de la primera marca de oligonucleótido proporcionado en la etapa iii) y a al menos parte del oligonucleótido de visualización proporcionada en la etapa i),

- v) hacer reaccionar el primer reactivo proporcionado en la etapa ii) con c) el uno o más sitio(s) de reacción química del oligonucleótido de visualización y/o con d) el uno o más grupos reactivos de la primera sustancia reaccionante que comprende además una o más entidades químicas,
 5 en las que la reacción de grupos reactivos complementarios resultan en la formación de un enlace covalente, y en donde una o más reacciones de grupo de reactivos del paso v) resultan en la formación de uno o más enlace(s) covalentes entre uno o más productos químicos de sitio(s) de reacción del oligo de visualización y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en el primer reactivo y el primer reactivo adicional,
- vi) hibridar la anti-etiqueta para el oligonucleótido de visualización y a la primera etiqueta de oligonucleótido, en la que los pasos de método v) y vi) son simultáneos o secuenciales en cualquier orden,
- vii) ligar enzimáticamente el oligonucleótido de visualización y la primera etiqueta de oligonucleótido,
- 15 viii) proporcionar un segundo reactivo que comprende una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos capaces de reaccionar con
- c) el sitio de uno o más productos químicos de reacción (s) del oligonucleótido de visualización, y/o
- 20 d) uno o más grupos reactivos de uno o más reactivos después de haber reaccionado en una ronda de síntesis anterior, y/o
- e) uno o más grupos reactivos de un segundo reactivo que comprende además una o más entidades químicas, en que dicho segundo reactivo adicional se proporciona de manera simultánea o secuencialmente
 25 en cualquier orden con el segundo reactivo,
- ix) proporcionar una segunda etiqueta de oligonucleótido capaz de hibridarse a una parte de una segunda anti-etiqueta de oligonucleótido, en que la segunda etiqueta de oligonucleótido identifica el segundo reactivo y, opcionalmente, el segundo reactivo adicional,
- 30 x) proporcionar una segunda anti-etiqueta de oligonucleótido capaz de hibridarse a una parte de la primera etiqueta de oligonucleótido proporcionada en la etapa iii) y a una parte de la segunda etiqueta de oligonucleótido proporcionada en la etapa ix),
- 35 xi) hacer reaccionar el segundo reactivo proporcionado en la etapa viii) con c) el uno o más productos químicos de sitio de reacción del oligonucleótido de visualización y/o d) uno o más grupos reactivos de uno o más reactivos habiéndose reaccionado en una ronda anterior de síntesis y/o e) uno o más grupos reactivos de un segundo reactivo que comprende además una o más entidades químicas,
 40 en el que la reacción de grupos reactivos complementarios como resultado la formación de un enlace covalente, y en el que una o más reacciones de grupos de reactivos de paso xi) resulta en
- f) la formación de uno o más enlaces covalentes entre el uno o más sitio de reacción química y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en el segundo reactivo adicional y la segunda sustancia reaccionante, y/o
- 45 g) la formación de uno o más enlaces covalentes entre un reactivo que ha reaccionado en una ronda de síntesis anterior, y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en el segundo reactivo adicional y la segunda sustancia reaccionante,
- 50 xii) hibridar la anti-etiqueta a la primera etiqueta de oligonucleótido y la segunda etiqueta de oligonucleótido, en el que las etapas de método xi) y xii) son simultáneos o secuenciales en cualquier orden,
- xiii) ligar enzimáticamente la primera y segunda etiquetas de oligonucleótidos en ausencia de la ligadura de los primer y segundo oligonucleótidos de anti-etiqueta, y opcionalmente
- 55 xiv) desplazar anti-etiquetas no ligadas del complejo bifuncional que comprende una molécula y un identificador de oligonucleótido de hebra única que comprende etiquetas que identifican los reactivos que han participado en la síntesis de la molécula.
- 60 **[0017]** Está claro de lo anterior que el procedimiento reivindicado para la síntesis de una molécula bifuncional cubre un número de realizaciones alternativas, así como combinaciones de un número de tales realizaciones alternativas. El resumen a continuación tiene como objetivo dar a conocer específicamente un número de realizaciones alternativas y combinaciones de las mismas.
- 65 **[0018]** En la etapa ia) se proporciona un oligonucleótido de visualización. En una realización, el oligonucleótido de visualización tiene un sitio de reacción química que comprende uno o más grupos reactivos. Un sitio de reacción

química comprende más de un grupo reactivo se puede utilizar para la síntesis de ambas moléculas lineales, moléculas ramificadas, las moléculas cíclicas y el sitio de reacción química puede ser en forma de un andamio para la síntesis de moléculas pequeñas de andamio.

5 **[0019]** En otra realización, el oligonucleótido de visualización tiene más de un sitio de reacción química que comprende cada uno o más grupos reactivos.

[0020] Para cada una de las alternativas anteriores el oligonucleótido de visualización puede tener uno o más sitios de cebado. De acuerdo con ello, por lo que la etapa i) se refiere, se proporcionan las siguientes alternativas:

10 Un oligonucleótido de visualización que comprende un sitio de reacción química y un sitio de cebado;
 Un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y un sitio de cebado;
 Un oligonucleótido de visualización que comprende un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado; y
 15 Un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado.

[0021] Cada uno de los sitios antes mencionados pueden tener uno o más grupos reactivos. Cuando se proporcionan más sitios, se proporciona también una realización en la que un sitio tiene un grupo reactivo mientras que los sitios restantes tienen más de un grupo reactivo.

20 **[0022]** En la etapa ii) se proporciona un primer reactivo que comprende una o más entidades químicas, en el que cada entidad tiene uno o más grupos reactivos. De acuerdo con ello, por lo que la etapa ii) se refiere, se proporcionan las siguientes alternativas:

25 Un primer reactivo que comprende una entidad de química que tiene un grupo reactivo;
 Un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo;
 Un primer reactivo que comprende una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo; y
 Un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.

30 **[0023]** En una realización, un oligonucleótido de visualización seleccionado del grupo que consiste de un oligonucleótido de visualización que comprende sitio de reacción una sustancia química y un sitio de cebado; un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y un sitio de cebado; un oligonucleótido de visualización que comprende un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado; y un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado, se hace reaccionar con un primer reactivo seleccionado de entre el grupo que consiste en un primer reactivo que comprende una entidad de química que tiene un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo; y un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.

40 **[0024]** Etapa ii) también permite que ocurra una reacción entre un primer reactivo y un primer reactivo adicional, en el que el producto de reacción reacciona, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, con un sitio de reacción química de una molécula de presentación. De acuerdo con esto, se proporciona también en la etapa ii):

45 Un primer reactivo que comprende además una entidad de química que tiene un grupo reactivo;
 Un primer reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo;
 Un primer reactivo que comprende además una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y
 Un primer reactivo que comprende además más de una entidad química que tienen cada uno más de un grupo reactivo.

50 **[0025]** En consecuencia, se proporciona en una realización una reacción entre un primer reactivo seleccionado de entre el grupo que consiste en un primer reactivo que comprende una entidad de química que tiene un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y un primer reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo, y un primer reactivo adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en un primer reactivo que comprende además una entidad de química que tiene un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un primer reactivo que comprende además una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y un primer reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.

60 **[0026]** En la etapa viii), se proporciona un segundo reactivo que comprende una o más entidades químicas, en el que cada entidad tiene uno o más grupos reactivos. De acuerdo con ello, por lo que la etapa ii) se refiere, se proporcionan las siguientes alternativas:

65 Un segundo reactivo que comprende una entidad de química que tiene un grupo reactivo,

Un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo;
 Un segundo reactivo que comprende una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo;
 Un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.

5 **[0027]** En una realización, un oligonucleótido de visualización seleccionado del grupo que consiste de un oligonucleótido de visualización que comprende un sitio de reacción química y un sitio de cebado; un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y un sitio de cebado; un oligonucleótido de visualización que comprende un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado; y un oligonucleótido de visualización que comprende más de un sitio de reacción química y más de un sitio de cebado, en el que uno o más
 10 sitios de reacción química han reaccionado con uno o más reactivos en una primera o la anterior reacción, se hace reaccionar con un segundo reactivo seleccionado de entre el grupo que consta de un segundo reactivo que comprende una entidad química que tiene un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo; y un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que
 15 tiene cada uno más de un grupo reactivo.

[0028] Paso viii) también permite que ocurra una reacción entre un segundo reactivo y un segundo reactivo adicional, en el que el producto de reacción reacciona, de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden, con un sitio de reacción química de una molécula de presentación, o un grupo reactivo de un reactivo que se hace reaccionar con uno o más sitios de reacción química del oligonucleótido de visualización en una ronda de reacción anterior. En consecuencia, se proporciona también en la etapa viii):

Un segundo reactivo que comprende además una entidad de química que tiene un grupo reactivo,
 Un segundo reactivo que comprende además más de una entidad química que tienen cada uno un grupo reactivo;
 25 Un segundo reactivo que comprende además una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y
 Un segundo reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.

30 **[0029]** En consecuencia, se proporciona en una realización una reacción entre un segundo reactivo seleccionado del grupo que consiste de un segundo reactivo que comprende una entidad de química que tiene un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y un segundo reactivo que comprende más de una entidad química que tienen cada uno más de un grupo reactivo, y un segundo reactivo adicional seleccionado del grupo que consiste de un segundo reactivo que comprende además una entidad química que tiene un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno un grupo reactivo; un segundo reactivo que comprende además una entidad química que tiene más de un grupo reactivo; y un segundo reactivo que comprende además más de una entidad química que tiene cada uno más de un grupo reactivo.
 35

40 **[0030]** En una realización, un reactivo que se hace reaccionar en una ronda de reacción anterior con uno o más sitios de reacción química de un oligonucleótido de visualización, o un reactivo que se reacciona previamente con un reactivo que se reacciona con dichos sitios de uno o más productos químicos de reacción, debe considerarse como un sitio de reacción química capaz de reaccionar con uno o más reactivos proporcionados en una ronda de reacción posterior.
 45

[0031] Cuando una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes se sintetizan por métodos de división y mezcla de acuerdo con la presente invención, la composición de los complejos bifuncionales nacientes obtenidos en la etapa vii) se escinde (se divide) en una pluralidad de diferentes compartimentos. En cada compartimento diferente, se proporciona un segundo reactivo diferente, c.f. etapa viii) anterior. Asimismo, en cada compartimento diferente se añade una segunda etiqueta de oligonucleótido, c.f. etapa ix) anterior, dicho segundo marcador de oligonucleótido de identificación en cada compartimento diferente del segundo reactivo, y, opcionalmente, también el segundo reactivo adicional, siempre en el mismo compartimento que la segunda etiqueta de oligonucleótido.
 50

55 **[0032]** En cada compartimento diferente se proporciona una anti-etiqueta adecuada, c.f. etapa x) anterior, y se hibridaron a las etiquetas complementarias al menos en parte, c.f. etapa xii) anteriores.

[0033] La reacción citada en la etapa xi) del presente documento anteriormente se lleva a cabo en cada compartimento diferente, lo que resulta en la síntesis en cada compartimento diferente de diferentes complejos bifuncionales nacientes que comprenden el resultado (producto de reacción en forma de una molécula o precursor de molécula) de una reacción que implica reactivos primero y segundo, y opcionalmente también el ulterior primer reactivo y/o el segundo reactivo adicional, en el que dicho producto de reacción del producto bifuncional naciente está unido a un oligonucleótido identificador correspondiente que comprende la primera y segunda etiquetas de oligonucleótidos, c.f. etapa xiv). Al final de cada ronda de síntesis, el complejo bifuncional generado, naciente o definitivo se separa opcionalmente de anti-etiquetas no ligadas. Sin embargo, este paso de separación también se puede llevar a cabo sólo una vez, después de la ronda final de síntesis.
 60
 65

[0034] Los diferentes complejos bifuncionales de una ronda dada de la síntesis se combinan y se escinden a fin de iniciar una nueva ronda de síntesis, c.f. etapas viii) a xii) anterior, que se repiten para un reactivo diferente y, opcionalmente, un reactivo diferente adicional.

5 **[0035]** Tomando los pasos de síntesis de la biblioteca anterior en consideración, la presente invención es en una realización dirigida a un método para la síntesis de una pluralidad de complejos bifuncionales diferentes, comprendiendo dicho método las etapas de

- 10 i) proporcionar una pluralidad de oligonucleótidos de visualización cada uno ligado a
- a) uno o más sitios de reacción más químicos que comprende uno o más grupos reactivos y
- b) uno o más sitios de cebado para la adición enzimática de una marca,
- 15 ii) proporcionar una pluralidad de primeros reactivos comprendiendo cada uno una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos, siendo cada primer reactivo capaz de reaccionarse con
- c) el sitio de uno o más productos químicos de reacción del oligonucleótido de visualización, y/o
- 20 d) uno o más grupos reactivos de un primer reactivo que comprende además una o más entidades químicas, en el que dicho primer reactivo adicional se proporciona de manera simultánea o secuencialmente en cualquier orden con el primer reactivo,
- iii) proporcionar una pluralidad de marcas de primer oligonucleótido cada una capaz de hibridarse a una parte de una anti-etiqueta de primer oligonucleótido, en la que cada primera marca de oligonucleótido identifica un primer reactivo y, opcionalmente, un primer reactivo adicional,
- 25 iv) proporcionar una pluralidad de primeras anti-etiquetas de oligonucleótidos cada una capaz de hibridarse con al menos parte de una primera marca de oligonucleótido proporcionada en la etapa iii) y a al menos parte de un oligonucleótido de visualización proporcionado en la etapa i),
- 30 v) hacer reaccionar cada uno de los primeros reactivos proporcionados en la etapa ii) con c) el uno o más productos sitios de reacción química de los oligonucleótidos de visualización y/o con d) el uno o más grupos reactivos de un primer reactivo que comprende además una o más entidades químicas, en el que la reacción de grupos reactivos complementarios como resultado la formación de un enlace covalente, y
- 35 en donde uno o más reactivos reacciones de grupo del paso v) resulta en la formación de uno o más enlaces covalentes entre el sitio de uno o más productos químicos de reacción de los oligonucleótidos de visualización y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste en un primer reactivo y un primer reactivo adicional,
- 40 vi) hibridar anti-etiquetas para mostrar oligonucleótidos y a las etiquetas de primer oligonucleótido, en el que los pasos de método v) y vi) son simultáneos o secuenciales en cualquier orden,
- vii) ligar enzimáticamente oligonucleótidos de visualización y primeras etiquetas de oligonucleótido,
- 45 viii) dividir la pluralidad de complejos bifuncionales nacientes obtenidos en la etapa vii) en una pluralidad de diferentes compartimentos,
- ix) proporcionar en cada compartimento diferente una pluralidad de diferentes segundos reactivos comprendiendo cada uno una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos capaces de reaccionar con
- 50 c) el sitio de uno o más productos químicos de reacción de cada uno de los oligonucleótidos de visualización, y/o
- 55 d) uno o más grupos reactivos de uno o más reactivos después de haberse reaccionado en una ronda de síntesis anterior, y/o
- e) uno o más grupos reactivos de un segundo reactivo que comprende además una o más entidades químicas, en las que dichos segundos reactivos adicionales se proporcionan de forma simultánea o secuencialmente en cualquier orden con los segundos reactivos,
- 60 x) proporcionar en cada compartimento diferente una pluralidad de segundas etiquetas de oligonucleótidos cada una capaz de hibridarse a parte de una segunda anti-etiqueta de oligonucleótido, en la que diferentes segundas etiquetas de oligonucleótidos se proporcionan en cada compartimento diferente, y en el que cada segundo oligonucleótido diferente identifica un segundo reactivo diferente y, opcionalmente, un segundo reactivo adicional que puede ser el mismo o un segundo reactivo adicional diferente en cada compartimento diferente,
- 65

xi) proporcionar en cada compartimento diferente de una pluralidad de segundas anti-etiquetas de oligonucleótidos capaces de hibridarse a una parte de una primera marca de oligonucleótido proporcionada en la etapa iii) y a parte de una segunda marca de oligonucleótido proporcionada en el paso x),

5 xii) hacer reaccionar en cada compartimento diferente cada uno de los diferentes segundos reactivos proporcionados en la etapa ix) con c) el uno o más sitios de reacción de productos químicos de un oligonucleótido de visualización y/o d) uno o más grupos reactivos de uno o más reactante(s) después de haber reaccionado en una ronda de síntesis anterior, y/o e) uno o más grupos reactivos de un segundo reactivo que comprende además una o más entidades químicas,
10 en el que dichas una o más reacciones resultan en la formación de complejos bifuncionales diferentes en cada compartimento diferente, en el que la reacción de grupos reactivos complementarios resulta en la formación de un enlace covalente, y en el que una o más reacciones de grupos de reactivos de paso xii) resultan en

15 f) la formación de uno o más enlaces covalentes entre el sitio de uno o más productos químicos de reacción y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste de segundos reactivos y además segundos reactantes, y/o

20 g) la formación de uno o más enlaces covalentes entre un reactivo que se reacciona en una ronda de síntesis anterior, y al menos una entidad química de al menos un reactivo seleccionado del grupo que consiste de los segundos reactivos y además segundos reactivos,

25 xiii) hibridar anti-etiquetas a primeras etiquetas de oligonucleótido y segundas etiquetas de oligonucleótidos en cada compartimento diferente, en el que las etapas de método xii) y xiii) son simultánea o secuencialmente en cualquier orden,

30 xiv) ligar enzimáticamente en cada compartimento diferente primera y segunda etiquetas de oligonucleótidos en ausencia de la ligadura de primero y segundo oligonucleótidos anti-etiqueta, y opcionalmente

35 xv) desplazando en cada compartimento anti-etiquetas no ligadas de complejos bifuncionales que comprenden una molécula y un único identificador de oligonucleótido de cadena que comprenden etiquetas que identifican el uno o más reactivos que participaron en la síntesis de la molécula.

40 **[0036]** Los pasos anteriores viii) a xv) pueden repetirse una vez o más de una vez usando diferentes reactivos y etiquetas que identifican dichos diferentes reactivos. Antes de la repetición de los pasos antes mencionados los complejos bifuncionales sintetizados se combinan y se dividen en diferentes compartimientos de reacción.

45 **[0037]** Como será evidente de lo anterior, la presente invención en una forma de realización permite la eficiente ligación enzimática de una pluralidad de etiquetas de una sola hebra que componen una hebra única de al menos un complejo de hibridación de oligonucleótido de identificador parcialmente bicatenario, (al menos en el momento de la ligadura), en el que anti-etiquetas al menos en parte hibridaron a las etiquetas no se ligan y pueden ser fácilmente desechados después de cada ronda de síntesis (figura 6) o después de completarse la síntesis de molécula (figura 1).

50 **[0038]** Ninguno de los métodos de la técnica anterior describe la formación de un precursor identificador de oligonucleótido de doble cadena que comprende etiquetas complementarias y anti-etiquetas que están al menos parcialmente hibridadas entre sí, pero no enlazadas covalentemente. Es decir, antes de la ligación, una marca inicialmente se puede hibridar a un anticuerpo anti-etiqueta de la cadena complementaria de la parte de doble cadena, precursor oligonucleótido identificador, pero no unido covalentemente a o bien una anti-etiqueta tal, o a otra marca de formación de la misma hebra del precursor de doble hebra, identificador de oligonucleótidos.

55 **[0039]** Del mismo modo, un anticuerpo anti-etiqueta inicialmente se puede hibridar a una marca de la cadena complementaria del precursor oligonucleótido identificador bicatenario, pero no unido covalentemente a cualquiera de una marca de este tipo, o a otra parte que forma anti-etiqueta de la misma hebra del precursor bicatenario identificador de oligonucleótidos.

60 **[0040]** En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para obtener un complejo bifuncional que comprende una molécula y un oligonucleótido identificador. Inicialmente, un complejo bifuncional naciente que comprende uno o más sitios de reacción química y uno o más sitios de cebado para la adición enzimática de una marca se hace reaccionar a) en el sitio de reacción química con uno o más reactivos en forma de entidades químicas y b) se hace reaccionar en el sitio de cebado con un o más de marcas de oligonucleótido identificador que identifican los reactivos que han reaccionado - o van a reaccionar - uno con el otro y/o con el sitio de reacción química, en el que la ligación de marca resulta en la formación únicamente de un único oligonucleótido identificador de cadena que comprende una pluralidad de etiquetas, mientras que ninguna anti-etiqueta al menos en parte hibridó una o más etiquetas ligadas a una anti-etiqueta adyacente.

65 **[0041]** También se proporciona un complejo bifuncional como se describe aquí. En un aspecto, el complejo

bifuncional es un complejo bifuncional intermedio que comprende un precursor de molécula y un único oligonucleótido identificador de cadena que identifica el precursor de molécula, en el que el identificador único de hebra comprende una pluralidad de etiquetas unidas covalentemente que son al menos parcialmente hibridadas a una o más correspondientes anti-etiquetas, en que, cuando más anti-etiquetas están presentes, dicha anti-etiquetas no están unidas covalentemente entre sí.

[0042] En otro aspecto, se proporciona un complejo bifuncional que comprende una molécula y un único oligonucleótido identificador de hebra de identificación de la molécula, en el que el identificador único de hebra comprende una pluralidad de etiquetas unidas covalentemente que son al menos parcialmente hibridadas a una o más correspondientes anti-etiquetas, en donde, cuando más anti-etiquetas están presentes, dichas anti-etiquetas no están unidas covalentemente.

[0043] Todavía en un aspecto adicional, se proporciona un complejo bifuncional que comprende una molécula y un único oligonucleótido identificador de hebra de identificación de la molécula, en el que el identificador único de hebra comprende una pluralidad de etiquetas unidas covalentemente.

[0044] También se proporciona un método para sintetizar una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes. La falta de un enlace covalente entre un reactivo y una marca significa que una biblioteca puede ser producida por una estrategia de división y mezcla. En una primera etapa un oligonucleótido de pantalla o un complejo bifuncional naciente se dispensa en compartimentos separados y posteriormente expuestos a un reactivo diferente en cada uno o al menos la mayoría de los compartimentos. El reactivo reacciona en cada compartimento con al menos un grupo reactivo del sitio de reacción química y una marca de identificación de la sustancia reaccionante se añade por acción enzimática en el sitio de cebado. En una realización de la invención, se añade la marca al sitio de cebado por ligación enzimática.

[0045] También se proporciona un método para la partición de una biblioteca o composición de complejos bifuncionales diferentes, dicha partición resultante en la selección de complejos bifuncionales que comprenden moléculas que tienen una o más características deseables. La partición de complejos bifuncionales puede ocurrir como resultado de la afinidad diferencial de la molécula de complejos bifuncionales diferentes para los mismos o diferentes objetivos, tales como los objetivos descritos en este documento. Alternativamente, y/o en combinación con lo anterior, la partición de los complejos bifuncionales puede producirse sobre la base de las características de la marca, tales como secuencias por ejemplo, marca de nucleótidos y/o propiedades físicas capaces de distinguir diferentes etiquetas y/o identificador de oligonucleótidos uno del otro.

[0046] Considerando que una biblioteca generada inicialmente a menudo se denomina una "biblioteca ingenua", la biblioteca obtenida después de la partición se denomina a menudo una biblioteca "inteligente" o "enriquecida". La partición puede llevarse a cabo una vez o más de una vez usando los mismos o diferentes parámetros de partición, tales como la afinidad de unión a un compuesto diana en condiciones de ensayo predeterminadas.

[0047] En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la molécula, o una variante de la molécula, del complejo bifuncional - en el que preferiblemente la molécula no está vinculada con el oligonucleótido identificador del complejo bifuncional. Los términos "molécula", "compuesto", "compuesto químico", "producto de reacción", "agente bioactivo" y "especies bioactivas" se usan indistintamente en el presente documento cuando se refiere a un producto obtenido por los métodos de la presente invención, o una variante de un producto obtenido por ejemplo como cuando se está optimizando un "compuesto principal" o "fármaco principal" para usos farmacéuticos. Un "agente bioactivo" o una "especie bioactiva" es típicamente una molécula que ejerce una actividad biológicamente relevante, tal como por ejemplo una afinidad de unión biológicamente relevante para un compuesto diana.

[0048] También se proporciona el uso de un complejo bifuncional de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una indicación clínica en un individuo en necesidad del mismo.

Definiciones

[0049] α -péptido: Péptido que comprende o que consiste esencialmente en al menos dos α -aminoácidos unidos entre sí por un enlazador que incluye un enlace peptídico.

[0050] Aminoácidos: Entidad que comprende una parte terminal de amino (NH_2) y una parte carboxi terminal (COOH) separadas por una parte central que comprende un átomo de carbono, o una cadena de átomos de carbono, que comprende al menos una cadena lateral o grupo funcional. NH_2 se refiere al grupo de amino presente en el extremo amino terminal de un aminoácido o péptido, y COOH se refiere al grupo carboxi presente en el extremo carboxi terminal de un aminoácido o péptido. El término aminoácido genérico comprende tanto aminoácidos naturales como no naturales. Los aminoácidos naturales de la nomenclatura estándar se enumeran en J. Biol. Chem., 243: 3552-59 (1969) y se adoptan en 37 CFR, sección 1.822 (b) (2) pertenecen al grupo de aminoácidos que aparecen en este documento a continuación. Los aminoácidos no naturales son aquellos que no se enumeran en la tabla siguiente. Los ejemplos de aminoácidos no naturales son los que se enumeran por ejemplo en la sección 37

CFR 1.822 (b) (4), todos los cuales se incorporan aquí por referencia. Otros ejemplos de aminoácidos no naturales se enumeran en el presente documento a continuación. Los residuos de aminoácidos descritos en este documento pueden estar en la forma isomérica "D" o "L".

	Símbolos		Aminoácido
	1 letra	3 letras	
5	Y	Tyr	tirosina
	G	Gly	glicina
10	F	Phe	fenilalanina
	M	Met	metionina
	A	Ala	alanina
	S	Ser	serine
15	I	Ile	isoleucina
	L	Leu	leucina
	T	Thr	treonina
	V	Val	valina
20	P	Pro	prolina
	K	Lys	lisina
	H	His	histidina
	Q	Gln	glutamina
	E	Glu	ácido glutámico
25	W	Trp	triptófano
	R	Arg	arginina
	D	Asp	ácido aspártico
	N	Asn	asparagina
30	C	Cys	cisteína

[0051] Precursor de aminoácidos: resto capaz de generar un residuo de aminoácido después de la incorporación del precursor en un péptido.

[0052] Amplificación: Cualquier proceso o combinación de etapas de proceso que aumenta el número de copias de un oligonucleótido identificador. La amplificación de los oligonucleótidos identificadores se puede llevar a cabo por cualquier estado del método de la técnica incluyendo, pero no limitado a, una reacción en cadena de la polimerasa para aumentar el número de copias de cada oligonucleótido identificador utilizando el oligonucleótido identificador como plantilla para la síntesis de copias adicionales de los oligonucleótidos identificadores. Cualquier reacción de amplificación o combinación de tales reacciones conocidas en la técnica se pueden usar como apropiados como fácilmente reconocidas por los expertos en la técnica. En consecuencia, los oligonucleótidos identificadores pueden ser amplificados usando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una reacción en cadena de la ligasa (LCR), por amplificación in vivo de oligonucleótidos identificadores clonados en el ADN cromosómico o elementos extra-cromosómicos, incluyendo vectores y plásmidos, y similares. El método de amplificación debería dar como resultado preferiblemente en las proporciones de la mezcla amplificada de oligonucleótidos identificadores siendo esencialmente representantes de las proporciones de oligonucleótidos de identificador de diferentes secuencias en una mezcla antes de dicha amplificación.

[0053] Base: resto de base nitrogenada de un nucleótido natural o no natural, o un derivado de un nucleótido tal que comprende restos alternativos de azúcar o fosfato. Restos de bases incluyen cualquier resto que es diferente de un resto de origen natural y capaz de complementar una o más bases de la hebra de nucleótidos opuestos de una doble hélice.

[0054] Complejo bifuncional: molécula unida a un oligonucleótido identificador capaz de identificar la molécula y/o los reactivos han participado en la síntesis de la molécula. Un "complejo intermedio bifuncional" en el que el sitio de reacción química o la parte molécula de (precursor) serán sometidos a reacciones adicionales con reactivos o entidades químicas con el fin de sintetizar una molécula de "final" también se denomina un "complejo bifuncional naciente".

[0055] Región de unión: Región en una cadena de nucleótidos consecutivos a la que una enzima se puede unir, por ejemplo, cuando la ligadura de oligonucleótidos diferentes (por ejemplo en caso de una ligasa) o antes de una reacción de relleno (por ejemplo en caso de una polimerasa).

[0056] Catalizador: Resto que actúa sobre un compuesto de partida o un conjunto de compuestos de partida y la aceleración de reacciones químicas que implican tal compuesto.

[0057] Entidad química: grupo químico funcional, o reactivo, que, cuando se hace reaccionar, se convierte covalentemente unido a un sitio, tal como un sitio de reacción química, por ejemplo un sitio en una molécula, tal como un andamio en el que sitio de uno o más grupos reactivos pueden ser, por ejemplo reaccionados, sustituidos o añadidos. Las entidades químicas y reactivos se utilizan indistintamente en el presente documento en las reacciones de formación de enlace que resulta en la formación de una molécula, o un precursor de molécula. Por ejemplo, un átomo de carbono que es parte del andamio puede estar unido a una entidad química de grupo metilo. Este sitio también puede estar dentro del andamio; por ejemplo, un átomo de hidrógeno en un átomo de carbono dentro de un anillo puede ser una entidad química. Las entidades químicas preferiblemente pueden ser modificadas o sustituidas por otras entidades químicas o sustituyentes derivados usando procesos químicos de un paso o de dos pasos. También se pueden requerir etapas de protección y de desprotección. En una realización de los métodos de la invención, esta modificación puede hacerse independientemente en cada entidad química, sin la necesidad de agregar grupos protectores en las otras entidades químicas. Las entidades químicas pueden comprender sustituyentes capaces de dispersión anómala. La entidad química o bien forma parte de un reactivo o se utiliza en el presente documento indistintamente con el término "reactivo". La entidad química puede comprender o estar unido a un grupo reactivo capaz de reaccionar con grupos reactivos de otras entidades químicas o reactivos. Las entidades químicas que se pueden utilizar en algunos aspectos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a H, haluro de bencilo, alcohol bencílico, haluro de alilo, alcohol alílico, ácido carboxílico, amina arilo, heteroarilo amina, bencilo amina, amina de alquilo arilo, amino alquilo, fenol, haluro de arilo, haluro de heteroarilo, cloruro de heteroarilo, aldehído arilo, aldehído heteroarilo, aldehído de alquilo arilo, aldehído alquilo, arilo, heteroarilo, alquilo, alquilo arilo, cetona, ariltiol, heteroarilo tiol, urea, imida, ácido arilo borónico, éster, alquinos carbamato, carbamato de *tert*-butilo, nitro, metilo arilo, metilo heteroarilo, metilo vinilo, vinilos 2- o 2,2-sustituidos, 2-sustituido, haluro de acilo, haluro de arilo, haluro de alquilo, haluro de cicloalquilo, haluro de sulfonilo, anhídrido carboxílico, epóxido, y ácido sulfónico. En algunas realizaciones, las entidades químicas pueden incluir, pero no se limitan a bromuro de bencilo, alcohol de bencilo, bromuro de alilo, alcohol alílico, ácido carboxílico, amina arilo, heteroarilo amina, bencilo amina, amina de alquilo arilo, fenol, bromuro de arilo, bromuro de heteroarilo, cloruro de heteroarilo, aldehído arilo, aldehído heteroarilo, aldehído de alquilo arilo, cetona, ariltiol, tiol heteroarilo, urea, imida, y ácido borónico de arilo. Haluro puede incluir, por ejemplo, yoduro, bromuro, fluoruro y cloruro. Haluro puede incluir haluros capaces de dispersión anómala, tales como, por ejemplo, bromuro o yoduro. Por convención, una entidad química puede ser considerada, ya sea como entidades químicas "directas" o entidades químicas "latentes", con algunas que tienen la capacidad de funcionar de las dos formas. Una entidad química directa es un grupo o resto funcional que puede reaccionar directamente con otro grupo funcional o un resto sin modificación previa o que se pueden representar reactivamente por la adición de reactivos y/o catalizadores típicamente, pero no necesariamente, en una reacción en un solo recipiente. Ejemplos de una entidad química directa incluyen, pero no se limitan a: el Br en un bromuro de bencilo, ácido carboxílico, amina, fenol, el Br en un bromuro, aldehído, tiol, ácido arilo borónico o éster, y similares. Una entidad química latente es un grupo o resto funcional que requiere modificación previa, ya sea en una etapa separada después de lo cual puede o no puede ser aislado, o generado in situ para proporcionar una especie más reactiva (es decir, la obtención de una entidad química directa). Una entidad química latente puede comprender también un resto que en virtud de su proximidad o conectividad a un grupo funcional o otro resto se representa reactiva. Ejemplos de una entidad química latente incluyen, pero no se limitan a: nitro (que se puede reducir a una amina), metilo arilo (que puede ser convertido a bromometilo arilo o arilo de ácido carboxílico), olefina (que pueden someterse a escisión oxidativa a permitirse un epóxido, un aldehído o ácido carboxílico), y similares. La adopción de la convención anterior sirve para ilustrar el alcance de restos químicos considerados como entidades químicas dentro de la presente invención. Entidades químicas adicionales están dentro del alcance de esta invención y son evidentes para aquellos entrenados en la técnica y tienen acceso a la bibliografía química.

[0058] Grupo químico: Entidad de una entidad reactiva o química que participan en la síntesis de una molécula.

[0059] Sitio de reacción química: Sitio de un complejo bifuncional naciente se hace reaccionar con al menos un reactivo o entidad química durante la síntesis de una molécula.

[0060] Enlazador escindible: Residuos o enlace capaz de ser escindido bajo condiciones predeterminadas.

[0061] Escisión: Fractura de un enlace químico. El enlace puede ser un enlace covalente o un enlace no covalente.

[0062] Las parejas de unión complementarias: las parejas de unión capaces de reaccionar entre sí y la pareja de unión reactante se utilizan indistintamente en este documento.

[0063] Grupos reactivos complementarios: grupos reactivos capaces de reaccionar entre sí.

[0064] Contactar: Poner, por ejemplo, grupos reactivos correspondiente o correspondientes parejas de unión o pares de hibridación en contacto reactivo uno con el otro. El contacto reactivo es evidente a partir de una reacción entre los pares, o la formación de un enlace, o hibridación, entre los pares.

[0065] Ciclo de reacción: Los métodos de la presente invención emplean estrategias split-n-mix para la síntesis de molécula. Un ciclo de reacción implica una reacción de una entidad reactiva o química con otro reactivo o entidad química o con el sitio de reacción química y la reacción de una marca con otra marca o con el sitio de cebado. En

otras palabras, un ciclo de reacción implica tanto una reacción específica de molécula y una reacción específica de la marca.

5 **[0066]** Enzima: Cualquier polipéptido capaz de acelerar reacciones químicas. Las enzimas actúan como catalizadores para una sola reacción y convierte un compuesto de partida o un conjunto específico de compuestos de partida en productos específicos. Ejemplos de ello son las ligasas y polimerasas.

10 **[0067]** Hibridación: La capacidad de los nucleótidos complementarios para formar una asociación a través de enlaces de hidrógeno.

15 **[0068]** Identificador de oligonucleótido: El oligonucleótido identificador puede ser de cadena sencilla o, en un estado inicial, al menos parcialmente hibridado a una o más anti-etiquetas discretas. El identificador de oligonucleótido puede ser lineal o ramificado. Los nucleótidos del oligonucleótido identificador pueden ser nucleótidos naturales y/o no naturales, incluyendo derivados de nucleótidos. La longitud puede variar siempre que el identificador es lo suficientemente largo (es decir, contiene un número suficiente de nucleótidos) para identificar la parte de molécula del complejo bifuncional a la que está vinculado el oligonucleótido identificador, o los reactivos que han participado en la síntesis de la molécula.

20 **[0069]** Interactuar: Se utiliza indistintamente con contacto. Poniendo especies tales como por ejemplo correspondientes parejas de unión en contacto reactivo uno con otro. La reacción puede ser mediada por grupos de reconocimiento que forman parejas de unión correspondiente por medio de enlaces covalentes o no covalentes.

25 **[0070]** Biblioteca: Una composición de diferentes restos, tales como pequeñas moléculas o complejos bifuncionales que comprenden diferentes moléculas pequeñas vinculadas a un oligonucleótido identificador específico de identificación de la molécula pequeña.

30 **[0071]** Enlazador: un residuo o enlace químico que separa al menos dos especies. Las especies pueden ser retenidas a una distancia esencialmente fija, o el enlazador puede ser flexible y permitir a las especies cierta libertad de movimiento en relación la uno a la otra. El enlace puede ser un enlace covalente o un enlace no covalente.

35 **[0072]** Molécula: un sitio de reacción química, tal como un andamio, que ha reaccionado con uno o más reactivos. La molécula puede formar parte de un complejo bifuncional que comprende además un oligonucleótido identificador capaz de identificar la molécula o los reactivos que han reaccionado en el método para la síntesis de la molécula. La molécula también se denomina una "molécula de visualización". La parte molécula del complejo bifuncional se puede ligar covalentemente al sitio de cebado del complejo bifuncional y/o a un único oligonucleótido identificador de cadena que comprende una pluralidad de etiquetas unidas covalentemente. Una "molécula" es cualquier entidad química, o parte de la misma, seleccionada o diseñada para ser parte de un precursor sintético para conducir candidato o fármaco candidato. La molécula comprende uno, dos, o tres o más sustituyentes químicos, también llamados "entidades químicas". Una molécula presenta preferiblemente propiedades de los compuestos principales deseables, incluyendo, por ejemplo, una baja complejidad molecular (bajo número de donantes de enlaces de hidrógeno y aceptores, bajo número de enlaces rotables, y bajo peso molecular), y baja hidrofobicidad. Debido a que la molécula es pequeña, un experto ordinario en la técnica puede desarrollar más o elaborar la molécula en un candidato de plomo o de drogas mediante la modificación de la molécula, ya sea en las entidades químicas o en la estructura de núcleo, para tener características de drogas deseables, incluyendo, por ejemplo, mediante el cumplimiento de la regla Lipinski de cinco. Propiedades de moléculas preferidas incluyen propiedades de tipo plomo y son conocidas por personas de experiencia ordinaria en la técnica y se describen en Teague, S.J., et al., Agnew. Chem. Int. Ed. 38: 3743 hasta 3748, 1999; Oprea, TI, et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41:1308-1315, 2001; y Hann, M.M. et al., J. Chem. Inf. Comput. Sci. 41: 856-864, 2001. Moléculas deseables incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, moléculas que tienen muchas o todas las siguientes propiedades generales: MW <aproximadamente 1000, MW <aproximadamente 500, MW <aproximadamente 350, MW <acerca 300, o MW <aproximadamente 250, un ClogP <aproximadamente 3, menos de aproximadamente 5 anillos, y un LogP <aproximadamente 5 o <aproximadamente 4. Otras propiedades generales pueden incluir menos de aproximadamente 15, tal como 12, por ejemplo 10 enlaces únicos no terminales, menos de aproximadamente 10, tales como 8, por ejemplo 6 donantes de enlaces de hidrógeno y menos de aproximadamente 10, tales como 8, por ejemplo 6 aceptores de enlaces de hidrógeno. Así, las moléculas están diseñadas para que una mayor complejidad y peso se puedan añadir durante el desarrollo y la construcción de compuesto en un candidato de plomo, mientras que se mantienen las propiedades generales. Las moléculas pueden comprender y andamios que comprenden estructuras cíclicas o no cíclicas. Ejemplos y andamios no cíclicos, incluyen, pero no se limitan a, hipusina, putrescina, ácido gamma-aminobutírico, y 2-hidroxiputresina. Generalmente, la parte y andamio de una molécula puede comprender 1) una estructura cíclica, incluyendo cualquiera de las estructuras cíclicas descritas en este documento, con 2) una o más de las entidades químicas descritas en el presente documento.

65 **[0073]** Complejo bifuncional naciente: También se conoce como un complejo en crecimiento; especifica un complejo inicial o intermedio para procesarse de acuerdo con los métodos de la presente invención. Un complejo intermedio designa un complejo inicial que ha sido sometido a una o más rondas de reacción reactiva y la adición de etiquetas.

[0074] Nucleótido natural: Cualquiera de los cuatro desoxirribonucleótidos, dA, dG, dT, dC y (constituyentes de ADN) y los cuatro ribonucleótidos, A, G, U, y C (constituyentes de ARN) son nucleótidos naturales. Cada nucleótido natural comprende un resto de azúcar (ribosa o desoxirribosa), una fracción de fosfato, y un resto de base natural/estándar. Nucleótidos naturales se unen a nucleótidos complementarios de acuerdo con las reglas de apareamiento de bases bien conocidas, tales como por ejemplo el emparejamiento de base de tipo Watson & Crick, donde pares de adenina (A) con timina (T) o uracilo (U); y donde guanina (G) se empareja con la citosina (C), en correspondientes pares de bases forman parte de cadenas de nucleótidos anti-paralelos complementarios. Los resultados de apareamiento de bases en una hibridación específica entre los nucleótidos predeterminados y complementarios. El apareamiento de bases es la base por la cual las enzimas son capaces de catalizar la síntesis de un oligonucleótido complementario al oligonucleótido molde. En esta síntesis, bloques de construcción (normalmente los trifosfatos de derivados de ribo o desoxirribo de A, T, U, C, o G) son dirigidos por un oligonucleótido molde para formar un oligonucleótido complementario con la secuencia correcta, complementaria. El reconocimiento de una secuencia de oligonucleótidos por su secuencia complementaria está mediada por los bases correspondientes e interactuantes que forman pares de bases. En la naturaleza, las interacciones específicas que conducen a apareamiento de bases se rigen por el tamaño de las bases y el patrón de los donantes de enlaces de hidrógeno y aceptores de las bases. Una base de purina grande (A o G) se empareja con una pequeña base de pirimidina (T, U o C). Además, el reconocimiento de pares de bases entre las bases está influenciado por enlaces de hidrógeno formados entre las bases. En la geometría del par de bases de Watson-Crick, un anillo de seis miembros (una pirimidina en los oligonucleótidos naturales) se yuxtapone a un sistema de anillos compuesto por un anillo de seis miembros condensado y un anillo de cinco miembros (una purina en oligonucleótidos naturales), con un enlace de hidrógeno medio que une dos átomos de anillo, y enlaces de hidrógeno de cualquier lado de unirse a grupos funcionales adjuntos a cada uno de los anillos, con grupos de donantes emparejados con los grupos aceptores.

[0075] Apareamiento de bases no naturales: El apareamiento de bases entre nucleótidos no naturales, o entre un nucleótido natural y un nucleótido no natural. Ejemplos se describen en US 6.037.120, en el que se describen ocho nucleótidos no estándar, y en el que la base natural ha sido reemplazada por una base no natural. Como es el caso para los nucleótidos naturales, los pares de bases naturales no implican un emparejamiento de anillo monocíclico de seis miembros, con un sistema de condensado, sistema de anillo heterocíclico bicíclico compuesto de un anillo de cinco miembros fusionado con un anillo de seis miembros. Sin embargo, los patrones de enlaces de hidrógeno a través de los cuales se establece el apareamiento de bases son diferentes de los encontrados en los pares de bases AT, AU y GC naturales. En este conjunto ampliado de pares de bases que obedecen las reglas de enlaces de hidrógeno de Watson-Crick, A se empareja con T (o U), los pares G con C, pares iso-C con iso-G, y los pares de K con X, pares de H con pares J y M con N (Figura 2). Las nucleobases capaces de apareamiento de bases sin obedecer reglas de enlaces de hidrógeno de Watson-Crick también se han descrito (Berger et al., 2000, *Nucleic Acids Research*, 28, pp. 2911-2914).

[0076] Nucleótido no natural: Cualquier nucleótido que no entra en la definición anterior de un nucleótido natural.

[0077] Nucleótido: El término nucleótidos tal como se utiliza aquí, se refiere tanto a los nucleótidos naturales como nucleótidos no naturales. Los nucleótidos pueden diferir de los nucleótidos naturales por tener un resto diferente de fosfato y/o un resto de azúcar diferente y/o un resto de base diferente de nucleótidos naturales. Por consiguiente, los nucleótidos pueden formar parte de un oligonucleótido identificador cuando están vinculados entre sí por un enlace natural en forma de un enlace fosfodiéster, o un enlace no natural, tal como por ejemplo un enlace peptídico como en el caso de PNA (ácidos nucleicos peptídicos).

[0078] Derivado de nucleótidos: Los nucleótidos comprenden, además, una entidad molecular anexa. Los nucleótidos se pueden derivatizar en las bases y/o la unidad de ribosa/desoxirribosa y/o el fosfato. Los sitios preferidos de derivatización de las bases se incluyen en la posición 8 de la adenina, la posición 5 de uracilo, la posición 5 o 6 de la citosina, y la posición 7 de la guanina. Los nucleótidos análogos descritos a continuación se pueden derivatizar en las posiciones correspondientes (Benner, Patente de Estados Unidos 6.037.120). Otros sitios de derivatización se pueden utilizar, siempre que la derivación no perturba la especificidad de apareamiento de bases. Los sitios preferidos de derivatización en los restos de ribosa o desoxirribosa son las posiciones 5', 4' o 2'. En ciertos casos puede ser deseable estabilizar los ácidos nucleicos frente a la degradación, y puede ser ventajoso usar nucleótidos modificados 2' (Patente de Estados Unidos 5.958.691). Una vez más, otros sitios se pueden emplear, siempre y cuando la especificidad de apareamiento de bases no se interrumpa. Por último, los fosfatos se pueden derivatizar. Derivatizaciones preferidas son fosforotio. Los análogos de nucleótidos (tal como se describe a continuación) se pueden derivatizar de manera similar a los nucleótidos. Es evidente que los diversos tipos de modificaciones mencionadas anteriormente en este documento, incluyendo i) la derivatización y ii) sustitución de las bases naturales o estructuras de cadena principal naturales con bases no naturales y estructuras alternativas, cadena principal no natural, respectivamente, se pueden aplicar una o más de una vez dentro de la misma molécula de ácido nucleico.

[0079] Oligonucleótido: El término oligonucleótido comprende oligonucleótidos de nucleótidos naturales y/o no naturales, incluyendo cualquier combinación de los mismos. Los nucleótidos naturales y/o no naturales pueden ser unidos por enlaces de fosfodiéster naturales o por enlaces no naturales. Los oligonucleótidos tienen al menos 2 nucleótidos, tales como 3 o más nucleótidos.

[0080] Oligómero: Molécula que comprende una pluralidad de monómeros que pueden ser idénticos, del mismo tipo, o diferente. Los oligómeros pueden ser homooligómeros que comprenden una pluralidad de monómeros idénticos, oligómeros que comprenden monómeros diferentes del mismo tipo, o heterooligómeros que comprenden diferentes tipos de monómeros, en el que cada tipo de monómero pueden ser idénticos o diferentes.

5 **[0081]** Particionamiento: Proceso por el cual las moléculas, o complejos que comprenden tales moléculas unidas a un oligonucleótido identificador, están unidos preferentemente a una molécula diana y se separan de las moléculas o complejos que comprenden tales moléculas unidas a un oligonucleótido identificador, que no tienen una afinidad por - y en consecuencia, no está obligado a - tales moléculas diana. El particionamiento puede lograrse por varios métodos conocidos en la técnica. El único requisito es un medio para separar moléculas unidas a una molécula diana a partir de moléculas no unidas a las moléculas diana en las mismas condiciones. La elección del método de partición dependerá de las propiedades de la diana y de la molécula sintetizada y puede hacerse de acuerdo con los principios y propiedades conocidas por personas de experiencia ordinaria en la técnica.

15 **[0082]** Péptido: Pluralidad de residuos de aminoácidos unidos covalentemente que definen una secuencia y se unen por enlaces de amida. El término se utiliza de forma análoga con oligopéptido y polipéptido. Los aminoácidos pueden ser tanto los aminoácidos naturales como aminoácidos no naturales, incluyendo cualquier combinación de los mismos. Los aminoácidos naturales y/o no naturales se pueden vincular por enlaces peptídicos o por enlaces no peptídicos. El péptido término también abarca modificaciones post-traduccionales introducidas por reacciones químicas o catalizadas por enzimas, como son conocidas en la técnica. Dichas modificaciones después de la traducción pueden ser introducidas antes de la partición, si se desea. Los aminoácidos que se describen en el presente documento estarán preferentemente en la forma-L estereoisomérica. Los análogos de aminoácidos se pueden emplear en lugar de los 20 aminoácidos de origen natural. Varios de tales análogos son conocidos, incluyendo fluorofenilalanina, norleucina, ácido azetidina-2-carboxílico, cisteína de S-aminoetilo, triptófano 4-metilo y similares.

25 **[0083]** Pluralidad: Al menos dos.

30 **[0084]** Polímero: moléculas caracterizadas por una secuencia de restos unidos covalentemente que comprenden cada uno un grupo funcional, incluyendo polímeros H. de acuerdo con la invención comprenden al menos dos residuos.

35 **[0085]** Entidad precursora: Entidad química que comprende además un resto precursor que se escinde o se modifica cuando la entidad química se hace reaccionar con otra entidad química.

[0086] Sitio de cebado: Sitio en un oligonucleótido de visualización o un complejo bifuncional naciente al que se añade al menos una marca química o enzimáticamente o de otra forma durante la síntesis de la molécula. Al menos uno se añade enzimáticamente.

40 **[0087]** Grupo reactivo: Parte de un reactivo y vinculado a la entidad química de la sustancia reaccionante. Grupos reactivos complementarios puestos en contacto reactivo entre sí son capaces de formar un enlace químico que une dos parejas de unión. La reacción de reactivos que comprenden grupos reactivos complementarios resultan en la formación de un enlace químico entre los reactivos o las entidades químicas de cada reactivo.

45 **[0088]** Grupo de reconocimiento: Parte de una marca y que participan en el reconocimiento de grupos de reconocimientos complementarios de por ejemplo, un oligonucleótido complementario. Grupos de reconocimiento preferidos son bases nitrogenadas naturales y no naturales de un nucleótido natural o no natural.

50 **[0089]** Recombinan: Un proceso de recombinación se recombina dos o más secuencias por un proceso, el producto de los cuales es una secuencia que comprende las secuencias de cada una de las dos o más secuencias. Cuando la participación de nucleótidos, la recombinación implica un intercambio de las secuencias de nucleótidos entre dos o más moléculas de nucleótidos en los sitios de las secuencias de nucleótidos idénticas, o en los sitios de las secuencias de nucleótidos que no son idénticas, en cuyo caso la recombinación puede ocurrir al azar. Un tipo de la recombinación entre secuencias de nucleótidos se denomina en la técnica como intercambio de genes.

55 **[0090]** Residuo: Una molécula comprende una pluralidad de restos de enlaces, en que cada residuo comprende un grupo funcional. Un polímero comprende una secuencia de restos unidos covalentemente, en el que cada residuo comprende un grupo funcional.

60 **[0091]** Derivado de ribosa: resto de ribosa que forma parte de un nucleósido capaz de incorporarse enzimáticamente en una plantilla de la plantilla o complementar. Los ejemplos incluyen por ejemplo, derivados que distinguen el derivado de ribosa de las ribosas de ribonucleósidos naturales, incluyendo la adenosina (A), guanósina (G), uridina (U) y citidina (C). Otros ejemplos de derivados de ribosa se describen en por ejemplo, US 5.786.461. El término abarca derivados de las desoxirribosas, y de forma análoga con la descripción mencionada anteriormente, derivados en este caso se distingue el derivado de desoxirribosa de las desoxirribosas de desoxirribonucleósidos naturales, incluyendo desoxiadenosina (dA), desoxiguanosina (dG), desoxitimidina (dT) y desoxicitidina (dC).

[0092] Andamio: La entidad estructural que comprende uno o más grupos reactivos, preferiblemente grupos más reactivos, con el que uno o más reactivos pueden reaccionar. Un "andamio" o "andamio de núcleo" es una molécula que por lo general no incluye entidades químicas, como se describe en el presente documento, sino que puede incluir entidades químicas internas, tales como átomos que forman parte de uno de los anillos centrales. Una molécula comprende un andamio y al menos una entidad química. Los ejemplos no limitantes de un andamio incluyen cualquier estructura cíclica o no cíclica, tal como, pero no limitado a, los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones de la invención, un andamio es la porción de una molécula que carece de una o más entidades químicas. Los compuestos de la invención incluyen los que comprenden un andamio y una o más entidades químicas. un andamio presenta preferiblemente propiedades de los compuestos principales deseables, incluyendo, por ejemplo, una baja complejidad molecular (bajo número de donantes de enlaces de hidrógeno y aceptores, bajo número de enlaces rotables, y bajo peso molecular), y baja hidrofobicidad. Debido a que un andamio es pequeño, un experto ordinario en la técnica puede desarrollar más o elaborar el núcleo en un candidato de plomo o de drogas mediante la modificación del núcleo para tener características de drogas deseables, incluyendo, por ejemplo, mediante el cumplimiento de la regla Lipinski de cinco. propiedades de núcleo preferidos incluyen propiedades de plomo y son conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica y se describen en Teague, S.J., et al., *Agnew. Chem. Int. Ed.* 38: 3743-3748, 1999; Oprea, T.I., et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1308-1315, 2001; y Hann, M.M. et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41: 856-864, 2001. Por lo tanto, los andamios están diseñados para que una mayor complejidad y peso se puedan añadir durante el desarrollo y la construcción de la molécula en un candidato de plomo, mientras que se mantienen las propiedades generales.

[0093] Enlazador escindible selectivamente: Enlazadores selectivamente escindibles no son escindibles bajo condiciones en las que se escinden los enlazadores escindibles.

[0094] El reconocimiento específico: La interacción específica de, por ejemplo un nucleótido de una marca con preferiblemente un nucleótido predeterminado de un anticuerpo anti-etiqueta constituye un reconocimiento específico. Un reconocimiento específico se produce cuando la afinidad de un grupo de reconocimiento de la marca de nucleótidos para un anticuerpo anti-etiqueta de resultados de los grupos de reconocimiento de nucleótidos en la formación de predominantemente sólo un tipo de parejas de unión correspondiente. Simple incorporación de desajuste no excluye un reconocimiento específico de parejas de unión correspondientes.

[0095] Subunidad: Monómero de una marca, tal como por ejemplo un nucleótido.

[0096] Soporte: miembro sólido o semi-sólido al que por ejemplo, las etiquetas se pueden unir. Ejemplos de soportes incluyen superficies planares incluyendo obleas de silicio así como perlas.

[0097] Etiqueta: Parte de un oligonucleótido identificador. Una marca es una cadena de nucleótidos consecutivos capaces de identificar un reactivo particular, haber reaccionado durante el método de sintetizar la molécula a la que está vinculado el oligonucleótido identificador. Una marca puede ser un elemento de un identificador, tal como un oligonucleótido identificador, comprende uno o más grupo(s) de reconocimiento capaz de reconocer uno o más grupo(s) de reconocimiento predeterminado(s) complementario(s). El reconocimiento puede ser generado por y/o resultar en la formación de un enlace covalente o un enlace no covalente entre pares de grupos de reconocimiento capaces de interactuar con el otro correspondiente. Los grupos de reconocimiento pueden ser nucleobases en una hebra de nucleótidos consecutivos, tales como un oligonucleótido.

[0098] Complementación de etiqueta: Poner en contacto una marca con una marca complementaria (anti-etiqueta) predeterminada que comprende grupo(s) de reconocimiento capaz de reconocer los grupos(s) de reconocimiento de la marca. La hibridación de oligonucleótidos complementarios (anti-etiquetas) representa un ejemplo de una complementación marca. La complementación se produce cuando una marca se pone en contacto reactivo con una marca predeterminada, complementaria capaz de reconocer el grupo de reconocimiento de la marca. Cuando la marca y la marca complementaria (anti-etiqueta) comprende los nucleótidos, los conjuntos predeterminados de nucleótidos son capaces de complementar entre sí por medio de enlaces de hidrógeno formados entre los restos de bases de las etiquetas y las anti-etiquetas capaces de hibridarse.

[0099] Molécula diana: Cualquier compuesto de interés para el que se desea una molécula con plantilla en forma de un ligando. Una molécula diana puede ser una proteína, proteína de fusión, péptido, enzima, ácido nucleico, proteína de unión a ácido nucleico, carbohidrato, polisacárido, glicoproteína, hormona, receptor, ligando de receptor, componente de la membrana celular, antígeno, anticuerpo, virus, componente de virus, sustrato, metabolito, análogo de estado de transición, cofactor, inhibidor, fármaco, sustancia controlada, colorante, nutriente, factor de crecimiento, toxina, lípido, glicolípido, etc., sin limitación.

[0100] Variante: Molécula que exhibe un cierto grado de identidad u homología - ya sea físicamente o funcionalmente - a un término molécula. "Hidrido" predeterminado denota un único átomo de hidrógeno (H). Este radical hidrido puede estar unido, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo o dos radicales hidridos pueden estar unidos a un átomo de carbono para formar un grupo de radical metileno (-CH₂-).

[0101] Cuando se usa el término "alquilo", solo o dentro de otros términos tales como "haloalquilo" y

"alquilsulfonilo", abarca radicales lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales de alquilo preferidos son radicales de "alquilo inferior" que tienen uno a aproximadamente diez átomos de carbono, tales como los radicales de alquilo inferior que tienen uno a aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo y similares. Isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, y otros. Cuando está sustituido, el "alquilo" o "alquilo inferior" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0102] El término "alqueno" abarca radicales lineales o ramificados que tienen doble enlace por lo menos un carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono, tal como de dos a aproximadamente doce átomos de carbono, por ejemplo de dos a aproximadamente ocho átomos de carbono. Radicales de alquilo preferidos son radicales de "alqueno inferior" que tienen dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen etenilo, n-propeno, buteno, y similares. Cuando está sustituido, el "alqueno" o "alqueno inferior" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0103] El término "halo" significa halógenos tales como flúor, cloro, bromo o yodo. El término "haloalquilo" abarca radicales en donde uno cualquiera o más de los átomos de carbono del alquilo están sustituidos con halo como se define anteriormente. Específicamente se comprende monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener ya sea un yodo, bromo, cloro o átomo de flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. "Haloalquilo inferior" abarca radicales que tienen preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, dicloroetano rofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. El "haloalquilo" o "haloalquilo inferior" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Cuando está sustituido adicionalmente, el "haloalquilo" o "haloalquilo inferior" puede comprender además uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0104] El término "hidroxialquilo" abarca radicales de alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Radicales de hidroxialquilo pueden ser radicales de "hidroxialquilo inferior" que tienen preferiblemente de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales hidroxilo. Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo y hidroxihexilo. El "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo inferior" puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. Cuando está sustituido adicionalmente, el "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo inferior" puede comprender además uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en amina primaria, cloruro de carboxilo, ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0105] Los términos "alcoxi" y "alcoxialquilo" comprenden restos lineales o ramificados que contienen oxígeno teniendo cada uno porciones de alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, tales como el radical metoxi. Los radicales alcoxi pueden ser radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *terc*-butoxi. El término "alcoxialquilo" también abarca radicales de alquilo que tienen dos o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo. Radicales de alcoxialquilo pueden ser radicales de "alcoxialquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o dos radicales alcoxi. Ejemplos de tales radicales incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxibutilo y metoxipropilo. El alquilo en dicho "alcoxialquilo" puede estar sustituido con uno o más de hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Cuando por ejemplo, el "alcoxilo" por encima o "alcoxialquilo" se sustituye con uno o más átomos de halo, tales como flúor, cloro o bromo, "haloalcoxi" o se proporcionan radicales de "haloalcoxialquilo". Ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

[0106] El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos juntos de una manera colgante o pueden estar condensados. Cuando está sustituido, "arilo" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano,

isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo y tiolilo. Los ejemplos de "arilo" incluyen radicales aromáticos tales como fenilo, pentafluorfenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

[0107] El término "heterocíclico" abarca radicales en forma de anillo saturado, parcialmente saturado que contiene heteroátomo, donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno que contiene un heteroátomo insaturado. Cuando está sustituido, "heterocíclico" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen por ejemplo grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, morfolinilo, etc.]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo, etc.]. Los ejemplos de radicales heterocíclicos parcialmente saturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol.

[0108] El término "heteroarilo" abarca radicales heterocíclicos insaturados. Cuando está sustituido, "heteroarilo" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en amina hidroxilo, amina primaria, secundaria, cloruro de carboxi, ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados, también denominados radicales de "heteroarilo", incluyen, por ejemplo de grupo heteromonocíclico de 5 a 6 miembros insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.] tetrazolilo [por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo [1,5-b] piridazinilo, etc.], etc.; insaturado de grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1, 2,5-oxadiazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.]; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.], etc.; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.] y similares. El término "heteroarilo" o "radical heterocíclico insaturado" también abarca radicales donde los radicales heterocíclicos están condensados con radicales arilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno, y similares. Dicho "grupo heterocíclico" puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo, generando dicha sustitución un "heteroarilo" sustituido, opcionalmente, un "heteroarilo" sustituido fusionado con un radical "arilo" que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, el "arilo" está sustituido como se describe aquí anteriormente. Radicales heterocíclicos preferidos incluyen radicales de cinco a diez miembros fusionados o no fusionados. Los ejemplos más preferidos o radicales de heteroarilo incluyen benzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, benzotrienilo, indolilo, dihidroindolilo, cromanilo, benzopirano, tiocromanilo, benzotiopirano, benzodioxolilo, benzodioxanilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, furilo, y pirazinilo.

[0109] El término "sulfonilo", utilizado solo o unido a otros términos tales como alquilsulfonilo, denota respectivamente radicales divalentes $-SO_2-$.

[0110] "Alquilsulfonilo" abarca radicales de alquilo unidos a un radical sulfonilo, donde el alquilo puede estar sustituido como se define como anteriormente. Radicales de alquilsulfonilo pueden ser radicales "alquilsulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquilsulfonilo inferior incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

[0111] El término "arilsulfonilo" abarca radicales de arilo como se ha definido anteriormente, incluyendo grupos arilo sustituidos, unidos a un radical sulfonilo. Ejemplos de tales radicales incluyen fenilsulfonilo.

[0112] Los términos "sulfamilo", "aminosulfonilo" y "sulfonamidilo", ya sea solo o se utiliza con términos tales como "N-alquilaminosulfonilo", "N-arilaminosulfonilo", "N,N-dialquilaminosulfonilo" y "N-alquilo-N-arilaminosulfonilo", denota un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida ($-SO_2NH_2$).

[0113] Los términos "N-alquilaminosulfonilo" y "N,N-dialquilaminosulfonilo" denotan radicales sulfamilo sustituidos, respectivamente, con un radical alquilo, o dos radicales alquilo, radicales de alquilo opcionalmente sustituidos como se describe anteriormente en este documento. radicales alquilaminosulfonilo pueden ser radicales de "alquilaminosulfonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales

alquilaminosulfonilo inferior incluyen N-metilaminosulfonilo, N-etilaminosulfonilo y N-metilo-N-etilaminosulfonilo.

[0114] Los términos "N-arilaminosulfonilo" y "N-alquilo-N-arilaminosulfonilo" denotan radicales de sulfamilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y un arilo, opcionalmente sustituido arilo y/o radicales de alquilo como se describe aquí anteriormente. Radicales N-alquilo-N-arilaminosulfonilo pueden ser radicales "inferior N-alquilo-N-arilsulfonilo" que tienen radicales de alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales aminosulfonilo N-alquilo-N-arilo inferior incluyen N-metilo-fenilaminosulfonilo y N-etilo-fenilaminosulfonilo.

[0115] Los términos "carboxi" o "carboxilo", utilizado solo o con otros términos, tales como "carboxialquilo", denotan $-CO_2H$.

[0116] El término "carboxialquilo" o "alcanoilo" abarca radicales que tienen un radical carboxi como se ha definido anteriormente, unido a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente en este documento. Cuando está sustituido, el "alquilo" o "alquilo inferior" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0117] Ejemplos de radicales "carboxialquilo" incluyen formilo, acetilo, propionilo (propanoilo), butanoilo (butirilo), isobutanoilo (isobutirilo), valerilo (pentanoilo), isovalerilo, pivaloilo, hexanoilo o similares.

[0118] El término "carbonilo", ya se use solo o con otros términos, tales como "alquilcarbonilo", denota $-(C=O)-$.

[0119] El término "alquilcarbonilo" abarca radicales que tienen un radical carbonilo sustituido con un radical alquilo. Radicales de alquilo-carbonilo pueden ser radicales de "alquilcarbonilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Cuando está sustituido, el "alquilo" o "alquilo inferior" del "alquilcarbonilo" puede comprender uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, cloruro de carboxi, ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, y tiolilo.

[0120] El término "alquilcarbonilalquilo", indica un radical alquilo sustituido con un "alquilcarbonilo" radical como se describe aquí anteriormente. Tanto el alquilo como el alquilcarbonilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente.

[0121] El término "alcoxycarbonilo" significa un radical que contiene un radical alcoxi, como se definió anteriormente, unido a través de un átomo de oxígeno a un radical carbonilo. "Alcoxycarbonilo inferior" abarca radicales alcoxi que tienen preferiblemente de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales de éster de "alcoxycarbonilo inferior" incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo y hexiloxycarbonilo sustituidos o no sustituidos.

[0122] El término "alcoxycarbonilalquilo" abarca radicales que tienen "alcoxycarbonilo", como se define anteriormente sustituido con un radical alquilo opcionalmente sustituido. Radicales de alcoxycarbonilalquilo pueden ser "alcoxycarbonilalquilo inferior" que tienen radicales inferiores alcoxycarbonilo como se define anteriormente unido a de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales de alcoxycarbonilalquilo inferior incluyen metoxycarbonilmetilo, *tert*-butoxycarboniletilo y metoxycarboniletilo.

[0123] El término "aminocarbonilo" cuando se usa por sí mismo o con otros términos tales como "aminocarbonilalquilo", "N-alquilaminocarbonilo", "N-arilaminocarbonilo", "N,N-dialquilaminocarbonilo", "N-alquilo-N-arilaminocarbonilo", "N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilo" y "N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilalquilo", denota un grupo amida de la fórmula $-C(=O)NH_2$.

[0124] Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" denotan radicales de aminocarbonilo que han sido sustituidos con uno radical de alquilo y dos radicales con alquilo, respectivamente. Los radicales de alquilo pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente. "Alquilaminocarbonilo inferior" comprende radicales de alquilo inferior como se ha descrito anteriormente unido a un radical aminocarbonilo.

[0125] Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquilo-N-arilaminocarbonilo" denotan radicales de aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un alquilo y un radical arilo, en el que dichos radicales pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente.

[0126] El término "aminocarbonilalquilo" abarca radicales de alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo opcionalmente sustituidos.

[0127] El término "N-cicloalquilaminocarbonilo" denota radicales aminocarbonilo que se han sustituido con al menos un cicloalquilo opcionalmente sustituido radical. "Cicloalquilaminocarbonilo más bajo" comprende radicales de cicloalquilo inferior de tres a siete átomos de carbono, unidos a un radical aminocarbonilo.

- 5 **[0128]** El término "aminoalquilo" abarca radicales de alquilo sustituidos con uno o más radicales de amino. Los radicales de alquilo pueden estar sustituidos además por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.
- 10 **[0129]** El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales aminoalquilo que tienen el átomo de nitrógeno sustituido con un radical alquilo opcionalmente sustituido.
- 15 **[0130]** El término "amidino" indica un grupo $-C(=NH)-NH_2$ radical.
- 20 **[0131]** El término "cianoamidino" indica un grupo $-C(=N-CN)-NH_2$ radical.
- 25 **[0132]** El término "heterocicloalquilo" abarca radicales de alquilo heterocíclicos sustituidos. Los radicales de alquilo pueden por sí mismos ser sustituidos por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amino primario, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Radicales de alquilo heterocíclico pueden ser radicales de "heterocicloalquilo inferior" que tienen preferiblemente de uno a seis átomos de carbono y un radical heterocíclico. Los ejemplos incluyen radicales tales como pirrolidinilmetilo, piridilmetilo y tienilmetilo.
- 30 **[0133]** El término "aralquilo" abarca radicales de alquilo sustituidos con arilo. Los radicales de alquilo pueden estar sustituidos por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amino primario, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo y tiolilo. Radicales de aralquilo pueden ser radicales de "aralquilo inferior" que tienen radicales de arilo unidos a radicales de alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniloetilo. El arilo en dicho aralquilo puede estar adicionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalcoxi. Los términos bencilo y fenilmetilo son intercambiables.
- 35 **[0134]** El término "cicloalquilo" abarca radicales que tienen de tres a diez átomos de carbono. Los radicales cicloalquilo pueden ser radicales "cicloalquilo inferior" que tienen de tres a siete átomos de carbono. Los ejemplos incluyen radicales tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El "cicloalquilo" puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, cloruro de carboxilo, ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.
- 40 **[0135]** El término "cicloalqueno" abarca radicales cíclicos insaturados que tienen de tres a diez átomos de carbono. El "cicloalqueno" puede estar opcionalmente sustituido por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, amina primaria, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo, que puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.
- 45 **[0136]** El término "alquiltio" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, (CH_3-S-) . El radical alquilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente.
- 50 **[0137]** El término "alquilsulfonilo" abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo divalente $-S(=O)-$. El radical alquilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente.
- 55 **[0138]** El término "aminoalquilo" abarca radicales de alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales de alquilo pueden estar sustituidos además por uno o más radicales seleccionados del grupo de radicales que consiste en hidroxilo, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo. Radicales de aminoalquilo pueden ser "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen aminometilo, aminoetilo y aminobutilo que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe anteriormente.
- 60 **[0139]** El término "alquilaminoalquilo" abarca radicales aminoalquilo que tienen el átomo de nitrógeno sustituido con al menos un radical alquilo. Los radicales alquilaminoalquilo pueden ser "alquilaminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono unidos a un radical aminoalquilo inferior como se ha descrito anteriormente. El radical alquilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente.
- 65 **[0140]** Los términos "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino" denotan grupos amino que se han sustituido con un radical de alquilo y dos radicales con alquilo, respectivamente. El radical alquilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente. Radicales de alquilamino pueden ser radicales de "alquilamino inferior" que tienen uno o dos radicales de alquilo de uno a seis átomos de carbono, unidos a un átomo de nitrógeno. "Alquilamino"

adecuado puede ser mono o dialquilamino tales como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

5 [0141] El término "arilamino" se refiere a grupos amino que se han sustituido con uno o dos radicales arilo, tales como N-fenilamino. Los radicales "arilamino" pueden estar sustituidos adicionalmente en la porción del anillo arilo del radical. Sustituciones pueden incluir uno o más de hidroxilo, amino, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, cianato isotio-, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

10 [0142] El término "aralquilamino" denota grupos amino que han sido sustituidos con uno o dos radicales aralquilo, tales como N-bencilamino. Los radicales "aralquilamino" pueden estar sustituidos adicionalmente en la porción del anillo arilo del radical. Las sustituciones pueden incluir uno o más de hidroxilo, amino, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

15 [0143] Los términos "N-alquilo-N-arilamino" y "N-aralquilo-N-alquilamino" indican grupos amino que se han sustituido con un aralquilo y un radical alquilo, o un radical arilo y un alquilo, respectivamente, a un grupo amino. El aralquilo y/o alquilo y/o radicales arilo pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente.

20 [0144] Los términos "N-arilaminoalquilo" y "N-aralquilaminoalquilo" denotan grupos amino que se han sustituido con radicales de arilo o un radical aralquilo, respectivamente, y que tienen el grupo de amino unido a un radical alquilo. Radicales de aralquilo y/o alquilo y/o arilo pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente. Radicales de arilaminoalquilo pueden ser "arilaminoalquilo inferior" que tienen el radical arilamino unido a uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen N-fenilaminometilo y N-fenilo-N-metilaminometilo.

25 [0145] Los términos "N-alquilo-N-arilaminoalquilo", y "N-aralquilo-N-alquilaminoalquilo" significan grupos alquilo-N-aralquilamino N-alquilo-N-arilamino y, respectivamente, y que tienen el grupo de amino unido a radicales alquilo que pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente.

30 [0146] El término "acilo", utilizado solo, o dentro de un término tal como "acilamino", indica un radical proporcionado por el residuo después de la eliminación de hidroxilo de un ácido orgánico.

35 [0147] El término "acilamino" abarca un radical amino sustituido con un grupo acilo. Un ejemplo de un "acilamino" radical es acetilamino o acetamido ($\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH-}$), donde la amina puede estar adicionalmente sustituida con alquilo, arilo o aralquilo, en el que dichos alquilo, arilo o aralquilo pueden estar sustituidos como se describe aquí anteriormente.

[0148] El término "ariltio" abarca radicales arilo de seis a diez átomos de carbono, unidos a un átomo de azufre divalente. El arilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente. Un ejemplo de "ariltio" es feniltio.

40 [0149] El término "aralquiltio" abarca radicales aralquilo tal como se describe anteriormente, unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales aralquilo pueden estar sustituidos adicionalmente como se describe en el presente documento anteriormente. Un ejemplo de "aralquiltio" es benciltio.

45 [0150] El término "ariloxi" abarca radicales arilo, como se definió anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. El arilo puede estar sustituido como se describe aquí anteriormente. Ejemplos de tales radicales incluyen fenoxi.

50 [0151] El término "aralcoxi" abarca radicales aralquilo que contienen oxígeno unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales. El aralquilo puede ser sustituido como se describe en este documento anteriormente. Radicales aralcoxi pueden ser "aralcoxi inferior" que tienen radicales fenilo unidos a un radical alcoxi inferior como se describe anteriormente.

[0152] El término "haloaralquilo" abarca radicales arilo como se define anteriormente unido a radicales haloalquilo. El arilo puede estar sustituido adicionalmente como se describe en el presente documento anteriormente.

55 [0153] El término "carboxihaloalquilo" abarca radicales carboxialquilo como se definió anteriormente que tienen radicales halo unidos a la porción de alquilo. La porción alquilo puede estar sustituido adicionalmente como se describe en el presente documento anteriormente.

60 [0154] El término "alkoxicarbonilohaloalquil" abarca radicales alcoxicarbonilo como se definió anteriormente sustituidos en un radical haloalquilo. El radical haloalquilo puede estar adicionalmente sustituido por uno o más de hidroxilo, amino, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

65 [0155] El término "aminocarbonilohaloalquilo" abarca radicales aminocarbonilo como se define anteriormente sustituido en un radical sustituido opcionalmente en el que el alquilo está sustituido por uno o más de hidroxilo, amino, carboxi, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano haloalquilo, isotiocianato, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0156] El término "alquilaminocarbonilhaloalquilo" abarca radicales alquilaminocarbonilo como se define anteriormente sustituido en un radical haloalquilo opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

5 **[0157]** El término "alcoxicarbonilocyanoalqueno" abarca radicales alcoxicarbonilo como se han definido anteriormente, y un radical ciano, ambos sustituidos en un radical de alqueno opcionalmente sustituido.

10 **[0158]** El término "carboxialquilaminocarbonilo" abarca radicales aminocarbonilo sustituidos con radicales carboxialquilo, como se define anteriormente. El carboxialquilo puede estar sustituido adicionalmente. Las sustituciones pueden incluir uno o más de hidroxilo, amino, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

[0159] El término "aralcoxicarboniloalquilaminocarbonilo" abarca radicales de aminocarbonilo sustituidos con radicales alcoxicarbonilo sustituidos con arilo, como se definió anteriormente.

15 **[0160]** El término "cicloalquilalquilo" abarca radicales cicloalquilo que tienen de tres a diez átomos de carbono unidos a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente. Radicales cicloalquilalquilo pueden ser radicales "cicloalquilalquilo inferior" que tienen radicales cicloalquilo unidos a radicales de alquilo inferior como se definió anteriormente. Los ejemplos incluyen radicales tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y ciclohexilmetilo.

20 **[0161]** El término "aralqueno" abarca radicales arilo unidos a radicales alqueno que tienen de dos a diez átomos de carbono, tales como fenilbutenilo, y feniletlenilo o estirileno opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más de hidroxilo, amino, carboxilo, cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo, sulfonato, nitro, ciano, isotiocianato, halógeno, fosfonilo, sulfonilo, sulfamilo, carbonilo, y tiolilo.

25 **Breve descripción de las Figuras**

[0162]

30 Figura 1. Un proceso de adición de marca empleando vinculación de sólo etiquetas de hebra superior. (a) El complejo bifuncional inicial. (b-e) La adición de etiquetas de A a D. (f) La hebra superior que contiene las etiquetas de A a D. (h) Las anti-etiquetas individuales Ax a Dx. La polaridad de voladizos es tal que las etiquetas B, C y D en contacto con su anti-etiqueta cognada y la anti-etiqueta cognada para la etiqueta siguiente, por ejemplo una etiqueta B en contacto con una etiqueta anti B y una etiqueta anti C.

35 Figura 2. Un posible tipo de diseño de la marca. (a) El complejo bifuncional inicial que contiene un sitio de reacción química, un resto enlazador, y una región de etiqueta (etiqueta enlazadora). (b) Etiquetas A, B, C, y D que contienen una región de marca y una región saliente. (c) La etiqueta anti A que contiene una región de la etiqueta anti-enlazadora y una región etiqueta anti A. (d) Etiquetas anti Ax, Bx, Cx, y Dx que contienen una región anti-voladizo y una región anti-etiqueta.

40 Figura 3. Una etiqueta de proceso de adición que emplea la vinculación de las etiquetas de hebra superior solamente y utilizando no colindante anti-etiquetas, es decir, el anti-etiquetas se separan unos de otros. (a) El complejo bifuncional inicial. (b-e) La adición de etiquetas de A a D. (f) La hebra superior que contiene las etiquetas de A a D. (h) Las anti-etiquetas Ax a Dx individuales. La polaridad de voladizos es tal que las etiquetas B, C y D en contacto con su anti-etiqueta cognada y la anti-etiqueta cognada para la marca siguiente, por ejemplo una etiqueta B en contacto con una etiqueta anti B y una etiqueta anti C.

50 Figura 4. Diferentes diseños posibles del complejo bifuncional inicial. (a) un solo sitio de reacción química se une a una sola etiqueta enlazadora a través de un enlazador no ramificado. (b) un número (n) de los sitios de reacción química están unidos a una sola etiqueta enlazadora a través de un engarce ramificado. (c) un sitio de reacción química individual está unido a un número (n) de etiquetas de engarce a través de un engarce ramificado. (d) un número (n) de los sitios de reacción química están unidos a un número (n) de etiquetas de engarce a través de un engarce ramificado.

55 Figura 5. Un proceso de adición de etiqueta empleando vinculación de etiquetas de hebra superior. (a) El complejo bifuncional inicial. (b-e) La adición de etiquetas de A a D. (f) La hebra superior que contiene las etiquetas de A a D. (h) Las anti-etiquetas Ax a Dx individuales. La polaridad de voladizos es tal que las etiquetas B, C y D en contacto con su anti-etiqueta cognada y anti-etiqueta cognada para la etiqueta anterior (comparar con la Figura 1), por ejemplo una etiqueta B en contacto con una etiqueta anti B y una etiqueta anti A.

60 Figura 6. Un proceso de adición de etiqueta empleando vinculación de etiquetas de hebra superior y la eliminación de anti-etiquetas después de cada ciclo de adición de etiquetas. (a) El complejo bifuncional inicial. (b-e) La adición de etiquetas de A a D. (f) La hebra superior que contiene las etiquetas de A a D. La polaridad de voladizos es tal que las etiquetas B, C y D en contacto con su anti-etiqueta cognada y anti-etiqueta cognada para la siguiente etiqueta, por ejemplo una etiqueta B en contacto con una etiqueta anti B y una etiqueta anti C.

65

Figura 7. El proceso de extensión del cebador. (A) Un cebador de extensión se hibrida con la hebra de marca única que contiene las etiquetas. (b) Extensión de los resultados de cebadores en una marca de doble cadena.

Figura 8. Ejemplos de reacciones químicas utilizando una amina como un sitio de reacción química.

Figura 9. Ejemplos de reacciones químicas utilizando un ácido como un sitio de reacción química.

Figura 10. Ejemplos de reacciones químicas utilizando un aldehído o una cetona como un sitio de reacción química.

Figura 11. Ejemplos de reacciones químicas utilizando Wittig o sustratos de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

Figura 12. Los ejemplos de reacciones químicas que generan un dinucleófilo.

Figura 13. Ejemplos de reacciones monofuncionales frente a multifuncionales. (a) reacción monofuncional. (b) reacción bifuncional que genera una molécula heterocíclica.

Figura 14. Ejemplos de electrófilos bifuncionales.

Figure 15. Ejemplos de reacciones químicas de 1,2-dielectrófilos.

Figura 16. Ejemplos de reacciones químicas de 1,3-dielectrófilos.

Figura 17. Ejemplos de transformaciones de bloques de construcción (reactivos) en heterociclos.

Figura 18. Ejemplos de estructuras heterocíclicas generados utilizando reacciones bifuncionales.

Figura 19. Ejemplos de reacciones químicas que generan estructuras bicíclicas (I).

Figura 20. Ejemplos de reacciones químicas que generan estructuras bicíclicas (II).

Figura 21. Ejemplos de matriz de reacción química que ilustran cómo bloques de construcción (reactivos) (filas y columnas) se pueden combinar para formar estructuras cíclicas.

Figuras 22-23. Las Figuras sirven para ilustrar la formación de estructuras de moléculas/producto formadas por el proceso. Las Figuras representan ejemplos, que no están destinados a limitar el alcance de la invención. En la Figura 22, se ilustran los pasos siguientes:

Paso i.: P.ej. ligación enzimática de una etiqueta de oligonucleótido al oligonucleótido de visualización.

Paso ii.: P.ej. reaccionar un reactivo con el sitio de reacción química en la formación de uno o más enlaces covalentes.

Paso iii.: Grupos reactivos pueden estar opcionalmente transformados en otros grupos reactivos, tales como por ejemplo, pero no limitado a la desprotección de un grupo reactivo en otro grupo reactivo, por ejemplo desprotección de un grupo de protección amino, con lo cual se formará una amina reactiva, por ejemplo desprotección de un éster, por lo que se formará un ácido carboxílico reactivo, por ejemplo oxidación de un 1,2-diol utilizando peryodato, mediante el cual un aldehído reactivo se formará.

Paso iv.: opcionalmente se repite el paso iii., se repite opcionalmente pasos i. y ii. Opcionalmente, se lleva a cabo más repetición del paso iv. y otros pasos de acuerdo con y como se describe y reivindica por la presente invención.

Figura 23. Las sustancias reaccionantes pueden hacerse reaccionar antes de las reacciones (paso ii) con el sitio de reacción química (etapa iii).

Figura 24 La Figura sirve para ilustrar reactantes ejemplares que comprenden una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos. La invención no se limita al uso de los reactivos que se muestran. Los reactantes pueden además ser protegidos mediante el uso de uno o más grupos.

Reactantes de protección dentro de un grupo que comprende uno o más grupos reactivos idénticos pueden comprender diferentes entidades químicas, que pueden ser enfocadas alrededor de estructuras de núcleo específicas o que pueden ser diversas (diferentes) o el grupo puede comprender una combinación de entidades químicas enfocadas y diversas.

Sustancias reaccionantes en diferentes grupos de grupos reactivos se pueden centrar alrededor de las estructuras de núcleo específicas o pueden ser diversas (diferentes) o los grupos pueden comprender una combinación de entidades químicas enfocadas y diversas.

Figuras 25-36. Círculos con un número dentro, denota reactivos. Las figuras sirven para ilustrar diversas estructuras de productos formados por el uso de reactivos de varias maneras.

Líneas subrayadas (espesas) marcan una estructura de producto formado por la reacción de uno o más grupos reactivos en uno o más reactivos y una estructura de producto formada por la reacción de uno o más grupos reactivos en uno o más reactivos y uno o más sitios de reacción química. La estructura del producto no necesita comprender átomos (unión covalente directa de dos reactivos). La estructura del producto también puede comprender uno o más enlaces y uno o más átomos. La estructura del producto puede ser cíclica o lineal o ramificada o combinaciones de los mismos. La estructura del producto se puede por ejemplo comprender también ejemplos de estructura del producto como se describe en otra parte en esta invención. Estructuras de productos representados por líneas gruesas pueden ser iguales o diferentes.

Figuras 37-50. En algunas figuras una estructura de producto de pirimidina se usa como un ejemplo para una estructura química heteroaromática por ejemplo, una azina, tales como por ejemplo, una piridina, una pirimidina, una pirazina, una piridazina, una purina y, por ejemplo benzo y variantes de azolo. Ejemplos de estructura del producto de azina también se ejemplifican en esta invención en otro lugar.

Definiciones utilizadas:

CRS: Sitio reactivo químico

Entidades químicas se denotan/ilustran por grupos R, que pueden tener números tales como R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10. Las entidades químicas también se pueden mostrar como un círculo con un grupo R en el interior. Tales círculos pueden representar opcionalmente una estructura cíclica, por ejemplo, R1 puede ser una estructura cíclica tal como por ejemplo un ácido diamino cíclico, por ejemplo pero no limitado al producto tras el uso de ácido piperidina 2-ácido carboxílico como reactivo, en el cual dos grupos amino pueden reaccionar con electrófilos similares o diferentes, tales como por ejemplo la reacción con aldehídos en condiciones de aminación reductora para formar una amina alquilada, por ejemplo reacción con un cloruro de sulfonilo para formar sulfonamidas, por ejemplo acilación por reacción con ácidos carboxílicos bajo por ejemplo EDC/NHS o condiciones de acoplamiento DMTMM para formar carboxamidas, por ejemplo la reacción con haloazinas para formar aminoazinas, y el ácido carboxílico de diaminoácido puede someterse a una reacción de acilación para formar una amida. Aunque se ha ilustrado por los círculos, la estructura de columna/núcleo/andamio puede de hecho ser cíclico o no cíclico, incluyendo estructuras ramificadas, lineales, cíclicas o una combinación de las mismas.

Los grupos amino pueden ser aminas primarias, aminas secundarias, aminas terciarias. grupos amida pueden ser amidas primarias, secundarias, terciarias. Cuando el círculo representa una estructura cíclica, aminas pueden ser endocíclicas o exocíclicas. Het: significa una estructura de producto heterocíclico por ejemplo una azina, un azol, una purina, y otros sistemas heterocíclicos como se define en la invención en otros lugares.

Los anillos aromáticos con una N dentro del anillo son, por definición equivalente a Het. Estructuras de pirimidina son también equivalentes a la definición de Het y la estructura de pirimidina solamente se utiliza para ilustrar el ejemplo y no para limitar el alcance de esta invención.

Figuras 37-39. La Figura describe diversas estructuras de ejemplo de productos formados mediante el uso de al menos un reactivo. En algunos ejemplos reactivos que comprenden grupos reactivos adicionales pueden reaccionar con otros reactivos para formar estructuras lineales, ramificadas, cíclicas, macrocíclicas o una combinación de las mismas o someterse a ciclación intramolecular a través de la reacción con otros grupos reactivos sobre R1, incluidos los grupos reactivos no mostrados pero comprendidos por R¹.

Figuras 40-50. La figura describe diversas estructuras de productos formados por el uso de 1-5 reactivos, por ejemplo un reactivo, por ejemplo 2 reactivos, por ejemplo 3 reactivos, por ejemplo 4 reactivos, por ejemplo 5 reactivos. En algunos ejemplos reactivos que comprenden además grupos reactivos pueden reaccionar con otros reactivos para formar estructuras lineales, ramificadas, cíclicas o macrocíclicas o someterse a ciclación intramolecular a través de la reacción con otros grupos reactivos sobre grupos R_n, incluyendo grupos reactivos que no se muestran pero comprenden grupos R_n (donde n es un número entero).

La invención también puede usar más de cinco reactivos, tales como seis reactivos, por ejemplo siete reactivos, por ejemplo ocho reactivos, por ejemplo nueve reactivos, por ejemplo diez reactivos. En otra realización, se utilizan 11-20 reactivos, tales como 11-15 reactivos, por ejemplo 16-20 reactivos.

Figura 51. La Figura ilustra un miembro de una biblioteca tetrámera que consiste en moléculas bifuncionales que comprenden cada uno 4 elementos de codón de ADN (etiquetas) unidos covalentemente a los fragmentos químicos afines. Se muestra la estructura general de las moléculas bifuncionales. Cada codón 20 nt/BP está separado por una región fija 10 nt y las etiquetas A-D están flanqueadas por secuencias fijas útiles para la amplificación por PCR.

Figura 52. El panel A ilustra un único oligonucleótido identificador de hebra ligado a una entidad reactiva (sitio de reacción química). Panel B ilustra las etapas iterativas de la resta de los dúplex formados específicamente entre las anti-etiquetas suministradas y las secuencias de codón identificador correspondientes.

Figura 53. Ilustración de una simple marca amino-ADN cuádruple que permite la síntesis y la visualización de la misma molécula codificada unida a una única marca de codificación. Puede ser deseable incluir espaciamento

de grupos tales como unidades de polietilenglicol (PEG) en cualquier punto en el proceso de síntesis (elegido por el experimentador) para mejorar la síntesis y la visualización de la molécula sintética.

5 Figura 54. La figura representa un esquema para la adición, por hibridación, de una molécula auxiliar enlazada covalentemente a una secuencia de ADN complementaria a la región de ADN de la molécula bifuncional de la biblioteca que es proximal a la molécula mostrada. La hibridación de un segundo cebador seguido de extensión de polimerasa y la unión producirá ADNds que presenta tanto la molécula de la biblioteca codificada como la molécula auxiliar.

10 Figura 55. En un procedimiento de generación de biblioteca de división y mezcla, reacciones químicas n se llevan a cabo produciendo fragmentos químicos n ligados a etiquetas diferentes N que producen productos intermedios con una estructura común.

15 Figura 56. La figura ilustra un método alternativo para la purificación de los imitadores de control en la biblioteca para incluir un engarce escindible selectivo que conecta un mango para la purificación y la unidad química reactiva.

20 Figura 57. La Figura ilustra un método alternativo para la purificación de los imitadores de control en una biblioteca. Un enlazador selectivamente escindible que conecta un mango para la purificación y la unidad química reactiva está incluida. La unidad reactiva (sitio) es cualquier grupo reactivo adecuado, por ejemplo, pero no limitado a, un amino, tiol, ácido carboxílico o grupo aldehído. El resto de oligonucleótido es opcional, pero proporciona un excelente mango para análisis del peso molecular utilizando MS. El enlazador escindible (opcionalmente) es selectivamente escindible por cualquier medio tal como por ejemplo por medios enzimáticos, químicos o métodos fotoescindibles. La purificación (opcional) puede ser cualquier unidad capaz de ser recuperada selectivamente.

Figura 58. La Figura ilustra las químicas de reacción ejemplares aplicables a la presente invención.

30 Descripción de la invención

[0163] Los métodos y productos relacionados con la presente invención se describen adicionalmente con más detalle en este documento a continuación. Los ejemplos que demuestran la utilidad de la presente invención no se deben interpretar como una limitación del alcance de la protección conferida por las reivindicaciones de patente.

35 Nucleótidos

40 [0164] Una marca comprende unidades de reconocimiento, es decir, unidades que pueden ser reconocidas por los grupos de reconocimiento. Las unidades de reconocimiento que componen una marca posee información a fin de identificar un reactivo que ha participado en la síntesis de la molécula. Generalmente, se prefiere que la marca comprende o consiste en una secuencia de nucleótidos.

45 [0165] Etiquetas individuales se pueden distinguir entre sí por ejemplo por una diferencia en únicamente una posición de un solo nucleótido, tal como una delección, una inserción o una mutación. Sin embargo, para facilitar un proceso de descodificación subsiguiente es en general deseable tener dos o más diferencias en la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las dos etiquetas.

50 [0166] En el caso de reaccionarse dos o más reactivos con el sitio reactivo químico, las etiquetas del oligonucleótido identificador pueden estar separadas por una región constante o una región de unión. Una función de la región de unión puede establecer una plataforma en la que una enzima, tal como la polimerasa o ligasa puede reconocerse como sustrato. Dependiendo de la molécula formada, el oligonucleótido identificador puede comprender además etiquetas, tales como 2, 3, 4, 5, o más etiquetas. Cada una de las otras etiquetas pueden ser separadas por una región de unión adecuada.

55 [0167] Todo o al menos una mayoría de las etiquetas del oligonucleótido identificador se pueden separar de una etiqueta vecina por una secuencia de unión. La región de unión puede tener cualquier número adecuado de nucleótidos, por ejemplo, 1 a 20. La región de unión, si está presente, puede servir varios propósitos además de servir como un sustrato para una enzima. En una configuración de la invención, la región de unión identifica la posición de la etiqueta. Por lo general, la región de unión aguas arriba o aguas abajo de una etiqueta comprende información que permite la determinación de la posición de la etiqueta. En otra configuración, las regiones de unión han alternando secuencias, lo que permite la adición de reactivos a partir de dos reservas en la formación de la biblioteca. Además, la región de unión puede ajustar la temperatura de hibridación a un nivel deseado.

60 [0168] Una región de unión con alta afinidad puede ser proporcionada por una o más nucleobases que forman tres enlaces de hidrógeno a una nucleobase cognada. Ejemplos de nucleobases que tienen esta propiedad son guanina y citosina. Alternativamente, o además, la región de unión puede someterse a modificación del esqueleto. Varias modificaciones del esqueleto proporcionan una mayor afinidad, tales como la sustitución de 2'-O-metilo del resto de

ribosa, ácidos nucleicos peptídicos (PNA), y ciclación O-metileno de 2'-4' del resto de ribosa, también denominado LNA (ácido nucleico cerrado).

5 **[0169]** El oligonucleótido identificador puede comprender opcionalmente además regiones flanqueantes alrededor de la etiqueta. La región flanqueante puede englobar un grupo de señal, tal como un fluoróforo o un grupo activo de radio para permitir la detección de la presencia o ausencia de un complejo o la región flanqueante puede comprender una etiqueta que puede detectarse, tal como biotina. Cuando el identificador comprende un resto de biotina, el identificador puede ser fácilmente recuperado.

10 **[0170]** Las regiones flanqueantes también pueden servir como sitios de cebado para reacciones de amplificación, tales como PCR. Normalmente, el último ciclo en la formación del complejo bifuncional incluye la incorporación de un sitio de cebado. Una región del complejo bifuncional cerca a la molécula, tal como una secuencia de ácido nucleico entre la molécula y la etiqueta que codifica para la molécula de soporte, se utiliza generalmente para otro sitio de cebado, permitiendo de este modo la amplificación por PCR de la región codificante del complejo bifuncional.

15 **[0171]** Aparte de una combinación de los nucleótidos que codifican la identidad de la sustancia reaccionante, una etiqueta puede comprender otros nucleótidos, tales como una secuencia de enmarcar. La secuencia de encuadre puede servir varios propósitos, tales como actuar como una región de recocido adicional para anti-etiquetas y/o como una secuencia informativa del punto en el tiempo de la historia de síntesis de la molécula que se está sintetizando.

20 **[0172]** En ciertas realizaciones, una etiqueta codifica para varios reactivos diferentes. En un paso de identificación posterior, la estructura de la molécula puede deducirse aprovechando el conocimiento de las diferentes químicas de unión, impedimento estérico, desprotección de grupos de protección ortogonales, etc. En otra realización, la misma etiqueta es utilizada para un grupo de reactivos que tienen una propiedad común, tal como una naturaleza lipófila, peso molecular, o una cierta química de unión, etc. En una realización adicional, cada etiqueta es única, es decir, una combinación similar de nucleótidos no identifica otro reactante. Los mismos o diferentes métodos de síntesis pueden emplear el mismo o diferente tipo de etiquetas como se describe aquí anteriormente.

30 **[0173]** En algunas realizaciones puede ser ventajoso utilizar varias etiquetas diferentes para el mismo reactivo. En consecuencia, dos o más etiquetas que identifican el mismo reactivo pueden llevar opcionalmente más información relacionada con por ejemplo diferentes condiciones de reacción.

35 **[0174]** El oligonucleótido identificador del complejo bifuncional final comprende todas las etiquetas necesarias para la identificación de la molécula correspondiente. Toda o parte de la secuencia de cada etiqueta se utiliza para descifrar la estructura de los reactivos que han participado en la formación de la molécula, es decir, el producto de reacción.

40 **[0175]** El orden de las etiquetas también se puede utilizar para determinar el orden de incorporación de los reactivos. Esto puede ser de particular interés por ejemplo, cuando se forma un polímero lineal, debido a que la secuencia exacta del polímero se puede determinar mediante la decodificación de la secuencia de codificación. Por lo general, para facilitar el paso de decodificación, las etiquetas comprenderán además una región constante o una región de unión junto con la secuencia de etiqueta de identificación de un reactivo dado. La región constante puede contener información acerca de la posición de la sustancia reaccionante en una vía de síntesis que resulta en la síntesis de la molécula.

45 **[0176]** El oligonucleótido identificador del complejo bifuncional es en un aspecto preferido de la invención amplificable. La capacidad de ser amplificada permite el uso de una baja cantidad de complejo bifuncional durante un proceso de selección. En una realización, la etiqueta es una secuencia de nucleótidos que se pueden amplificar utilizando técnicas estándar como la PCR. Cuando dos o más etiquetas están presentes en un oligonucleótido identificador lineal, dicho oligonucleótido comprende generalmente una cierta estructura de cadena principal, a fin de permitir una enzima para reconocer el oligonucleótido como sustrato. Como ejemplo la estructura del hueso de espalda puede ser ADN o ARN.

50 **[0177]** El sitio de cebado de un complejo bifuncional naciente es capaz de recibir una etiqueta. Cuando la etiqueta comprende una secuencia de polinucleótidos, el sitio de cebado comprende generalmente un grupo 3'-OH o 5'-fosfato, o derivados funcionales de estos grupos. Las enzimas que pueden utilizarse para la adición enzimática de una etiqueta al sitio de cebado incluyen una enzima seleccionada entre la polimerasa, ligasa, y recombinasa, y una combinación de estas enzimas. En algunas realizaciones, se prefiere una enzima que comprende actividad de ligasa.

55 **[0178]** El oligonucleótido de visualización proporcionado en el paso i) del procedimiento anteriormente citado debe ser lo suficientemente largo para permitir la hibridación de un anticuerpo anti-etiqueta, c.f. paso iv). Una longitud deseable del oligonucleótido de visualización es de alrededor de 3 nucleótidos consecutivos a aproximadamente 25 nucleótidos consecutivos, aunque también se pueden proporcionar oligonucleótidos de visualización más largos. En consecuencia, el oligonucleótido de visualización tiene preferiblemente de 5 a aproximadamente 20 nucleótidos

65

consecutivos, por ejemplo de 10 a 20 nucleótidos consecutivos, tales como 6 nucleótidos, por ejemplo 7 nucleótidos, tales como 8 nucleótidos, por ejemplo 9 nucleótidos, tales como 10 nucleótidos, por ejemplo 11 nucleótidos, tal como 12 nucleótidos, por ejemplo 13 nucleótidos, tales como 14 nucleótidos, por ejemplo 15 nucleótidos, tales como 16 nucleótidos, por ejemplo 17 nucleótidos, tales como 18 nucleótidos, por ejemplo 19 nucleótidos.

5 **[0179]** Asimismo, cada etiqueta debe ser lo suficientemente larga para permitir la hibridación de una o dos anti-etiqueta(s), c.f. el paso iii). Una longitud deseable de una etiqueta es de aproximadamente 3 nucleótidos consecutivos a aproximadamente 25 nucleótidos consecutivos, aunque también se pueden proporcionar etiquetas más largas. De acuerdo con ello, las etiquetas tienen preferiblemente de 5 a aproximadamente 20 nucleótidos consecutivos, tales como 6 nucleótidos, por ejemplo 7 nucleótidos, tales como 8 nucleótidos, por ejemplo 9 nucleótidos, tales como 10 nucleótidos, por ejemplo 11 nucleótidos, tal como 12 nucleótidos, por ejemplo, 13 nucleótidos, tal como 14 nucleótidos, por ejemplo 15 nucleótidos, tales como 16 nucleótidos, por ejemplo 17 nucleótidos, tales como 18 nucleótidos, por ejemplo 19 nucleótidos.

15 **[0180]** Asimismo, cada anti-etiqueta debe ser lo suficientemente larga para permitir la hibridación de una o dos etiqueta(s) a la misma, c.f. el paso iv). Una longitud deseable de un anticuerpo anti-etiqueta es de aproximadamente 3 nucleótidos consecutivos a aproximadamente 25 nucleótidos consecutivos, aunque también se pueden proporcionar anti-etiquetas más largas. En consecuencia, las anti-etiquetas tienen preferiblemente de 5 a aproximadamente 20 nucleótidos consecutivos, tales como 6 nucleótidos, por ejemplo 7 nucleótidos, tales como 8 nucleótidos, por ejemplo 9 nucleótidos, tales como 10 nucleótidos, por ejemplo 11 nucleótidos, tal como 12 nucleótidos, por ejemplo, 13 nucleótidos, tal como 14 nucleótidos, por ejemplo 15 nucleótidos, tales como 16 nucleótidos, por ejemplo 17 nucleótidos, tales como 18 nucleótidos, por ejemplo 19 nucleótidos.

25 **[0181]** Todos o algunos de los nucleótidos de una etiqueta, o una anti-etiqueta, pueden estar involucrados en la identificación de un reactivo correspondiente. En otras palabras, la decodificación de un oligonucleótido identificador se puede realizar mediante la determinación de la secuencia de la totalidad o sólo una parte del oligonucleótido identificador.

30 **[0182]** En algunas realizaciones de la invención, cada etiqueta y cada anti-etiqueta constituye lo que se refiere a menudo como un "codón" y un "anti-codón", respectivamente. Estos términos se utilizan a menudo en la técnica anterior a pesar de que los métodos emplean la tecnología de split-n-mix y reacciones no con plantilla. En algunas realizaciones, cada etiqueta y cada anti-etiqueta comprende uno o más "codón(es)" o anti-codón(es)", respectivamente, que identifica el reactivo correspondiente implicado en la síntesis de una molécula.

35 **[0183]** Los voladizos de hebra sencilla resultantes de la hibridación de las etiquetas y anti-etiquetas pueden ser de cualquier longitud adecuada, siempre que el voladizo permite la hibridación de una etiqueta o una anti-etiqueta al voladizo, pasos c.f. vi) y xii). Una longitud deseable para un voladizo es de aproximadamente 3 nucleótidos consecutivos a aproximadamente 25 nucleótidos consecutivos, aunque voladizos más largos también pueden preverse. En consecuencia, los voladizos tienen preferiblemente de 5 a aproximadamente 20 nucleótidos consecutivos, tales como 6 nucleótidos, por ejemplo 7 nucleótidos, tales como 8 nucleótidos, por ejemplo 9 nucleótidos, tales como 10 nucleótidos, por ejemplo 11 nucleótidos, tal como 12 nucleótidos, por ejemplo 13 nucleótidos, tales como 14 nucleótidos, por ejemplo 15 nucleótidos, tales como 16 nucleótidos, por ejemplo 17 nucleótidos, tales como 18 nucleótidos, por ejemplo 19 nucleótidos.

45 **[0184]** El oligonucleótido identificador resultante de la ligadura de la etiqueta puede incluir o excluir el oligonucleótido de visualización y preferiblemente tiene una longitud de 6 a aproximadamente 300 nucleótidos consecutivos, por ejemplo de 6 a aproximadamente 250 nucleótidos consecutivos, tales como de 6 a aproximadamente 200 nucleótidos consecutivos, por ejemplo de 6 a aproximadamente 150 nucleótidos consecutivos, tales como de 6 a 100, por ejemplo de 6 a 80, tales como de 6 a 60, tal como de 6 a 40, por ejemplo de 6 a 30, tal como de 6 a 20, tal como de 6 a 15, por ejemplo de 6 a 10, tal como de 6 a 8, tal como de 6 a 6, por ejemplo de 7 a 100, tal a partir del 7 a 80, por ejemplo de 7 a 60, tal como a partir de 7 a 40, por ejemplo de 7 a 30, tal como de 7 a 20, por ejemplo de 7 a 15, tal como de 7 a 10, tal como de 7 a 8, por ejemplo 7, por ejemplo 8-100, como a partir del 8 a 80, por ejemplo de 8 a 60, tal como de 8 a 40, por ejemplo de 8 a 30, tal como de 8 a 20, por ejemplo de 8 a 15, tal como de 8 a 10, tal como 8, por ejemplo 9, por ejemplo de 10 a 100, tal como de 10 a 80, por ejemplo de 10 a 60, tal como de 10 a 40, por ejemplo de 10 a 30, tal como de 10 a 20, por ejemplo de 10 a 15, tal como de 10 a 12, tal como 10, por ejemplo de 12 a 100, tal como de 12 a 80, por ejemplo de 12 a 60, tal como de 12 a 40, por ejemplo de 12 a 30, tal como de 12 a 20, por ejemplo del 12 al 15, tal como de 14 a 100, tal como de 14 a 80, por ejemplo de 14 a 60, tal como de 14 a 40, por ejemplo de 14 a 30, tal como de 14 a 20, por ejemplo del 14 al 16, como a partir del 16 a 100, tal a partir del 16 a 80, por ejemplo de 16 a 60, tal a partir del 16 a 40, por ejemplo de 16 a 30, tal como de 16 a 20, tal a partir del 18 a 100, tal como de 18 a 80, por ejemplo de 18 a 60, tal como de 18 a 40, por ejemplo de 18 en 30, tal como de 18 a 20, por ejemplo de 20 a 100, tal como de 20 a 80, por ejemplo de 20 a 60, tal como de 20 a 40, por ejemplo de 20 a 30, tal como de 20 a 25, por ejemplo de 22 a 100, tal como de 22 a 80, por ejemplo de 22 a 60, tal como de 22 a 40, por ejemplo de 22 a 30, tal como de 22 a 25, por ejemplo de 25 a 100, tal como de 25 a 80, por ejemplo de 25 a 60, tal como de 25 a 40, por ejemplo de 25 a 30, tal como de 30 a 100, por ejemplo de 30 a 80, tal como de 30 a 60, por ejemplo de 30 a 40, por ejemplo a partir del 30 a 35, por ejemplo de 35 a 100, tal como de 35 a 80, por ejemplo de 35 a 60, tal como de 35 a 40, por ejemplo de 40 a 100, tal como de 40 a 80, por ejemplo de 40 a 60, tal

como del 40 al 50, por ejemplo de 40 a 45, tal como de 45 a 100, por ejemplo de 45 a 80, tal como de 45 a 60, por ejemplo de 45 a 50, tal como de 50 a 100, por ejemplo de 50 a 80, tal como desde 50 a 60, por ejemplo de 50 a 5, tal como de 60 a 100, por ejemplo de 60 a 80, tal como del 60 al 70, por ejemplo de 70 a 100, tal como de 70 a 90, por ejemplo de 70 a 80, tal como de 80 a 100, por ejemplo de 80 a 90, tal como de 90 a 100 nucleótidos consecutivos.

[0185] La longitud del oligonucleótido identificador dependerá de la longitud de las etiquetas individuales, así como en el número de etiquetas ligadas. En algunas realizaciones de la invención, se prefiere que el oligonucleótido identificador se una a un soporte sólido o semi-sólido.

[0186] El oligonucleótido identificador comprende preferiblemente una cadena de nucleótidos consecutivos que comprende de 2 a 10 etiquetas, por ejemplo de 3 a 10 etiquetas, tales como de 4 a 10 etiquetas, por ejemplo de 5 a 10 etiquetas, tales como de 6 a 10 etiquetas, por ejemplo de 7 a 10 etiquetas, tales como de 8 a 10 etiquetas, por ejemplo de 2 a 9 etiquetas, tales como de 2 a 8 etiquetas, por ejemplo de 2 a 7 etiquetas, tales como de 2 a 6 etiquetas, por ejemplo a partir de 2 a 5 las etiquetas, tales como de 2 a 4 las etiquetas, por ejemplo 2 o 3 etiquetas, tales como de 3 a 9 etiquetas, tales como de 3 a 8 etiquetas, por ejemplo de 3 a 7 etiquetas, tales como del 3 a 6 etiquetas, por ejemplo de 3 a 5 etiquetas, tales como de 3 a 4 etiquetas, por ejemplo de 4 a 9 etiquetas, tales como de 4 a 8 etiquetas, por ejemplo de 4 a 7 etiquetas, tales como de 4 a 6 etiquetas, por ejemplo de 4 a 5 etiquetas, tales como de 5 a 9 etiquetas, tales como de 5 a 8 etiquetas, por ejemplo de 5 a 7 etiquetas, tales como 5 o 6 etiquetas, por ejemplo 2, 3, 4 o 5 etiquetas, tales como 6, 7 u 8 etiquetas, por ejemplo 9 o 10 etiquetas.

[0187] Los oligonucleótidos de visualización y/o las etiquetas empleadas en los métodos de la presente invención en una forma de realización preferentemente comprenden o constan de nucleótidos seleccionados del grupo que consiste de ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácidos ribonucleicos (ARN), ácidos nucleicos peptídicos (PNA) esencialmente, ácidos nucleicos bloqueados (LNA), y secuencias morfolinas, incluyendo cualquier análogo o derivado del mismo.

[0188] En otra realización, el oligonucleótido de visualización y/o las etiquetas empleadas en los métodos de la presente invención preferentemente comprenden o consisten en los nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en ADN, ARN, PNA, LNA y la secuencia morfolina, incluyendo cualquier análogo o derivado del mismo esencialmente y las anti-etiquetas comprenden preferiblemente o consisten esencialmente en nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en ADN, ARN, PNA, LNA y secuencias de morfolinas, incluyendo cualquier análogo o derivado del mismo.

[0189] Los ácidos nucleicos útiles en conexión con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácidos nucleicos que pueden ser unidos entre sí en una secuencia de nucleótidos, es decir, un oligonucleótido. Sin embargo, ácidos nucleicos, en una realización y con el fin de evitar la ligadura de anti-etiquetas, c.f. paso xiv) y xv), el extremo situado de anti-etiquetas no contiene un grupo reactivo, tal como un grupo reactivo 5'-P o 3'-OH, capaz de ser unido por ejemplo, una enzima que comprende actividad ligasa. El sitio de cebado del oligonucleótido de visualización comprende preferiblemente un grupo fosfato 5' o 3'-OH, o derivados funcionales de tales grupos, capaces de estar vinculados por una enzima que comprende actividad ligasa.

[0190] Cada monómero de nucleótidos se compone normalmente de dos partes, a saber, un resto de nucleobase y un esqueleto. El hueso puede en algunos casos ser subdividido en un resto de azúcar y un ligador internucleosídico. El resto de nucleobase se puede seleccionar entre nucleobases de origen natural, así como nucleobases de origen no natural. Así, "nucleobase" incluye no sólo hetero-ciclos de purina y pirimidina conocidos, sino también análogos heterocíclicos y tautómeros de los mismos. Ejemplos ilustrativos de nucleobases son adenina, guanina, timina, citosina, uracilo, purina, xantina, diaminopurina, 8-oxo-N⁶-metiloadenina, 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, N⁴,N⁴-etanocitosina, N⁶,N⁶-etano-2,6-diamino-purina, 5-metilcitosina, 5-(C₃-C⁶)-alquilcitosina, 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, pseudoisocitosina, 2-hidroxi-5-metilo-4-triazolopiridina, isocitosina, isoguanina, inosina y nucleobases "no naturales" que se describen en la patente estadounidense N° 5.432.272.

[0191] El término "nucleobase" se destina a cubrir estos ejemplos, así como análogos y tautómeros de los mismos. Nucleobases especialmente interesantes son adenina, guanina, timina, citosina, 5-metilcitosina y uracilo, que se consideran como las nucleobases de origen natural. Ejemplos de pares específicos adecuados de nucleobases se muestran a continuación:

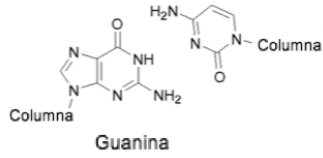
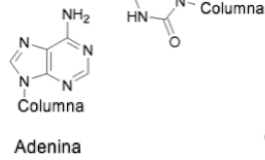
Pares de base naturales

5

R=H: Uracilo
R=CH₃: Timina

Citosina

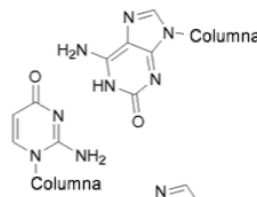
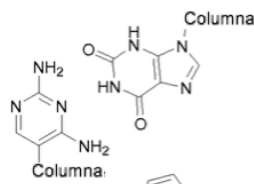
10



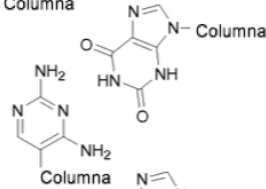
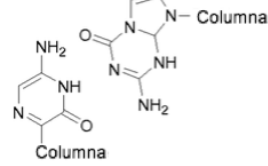
Pares de base sintéticos

15

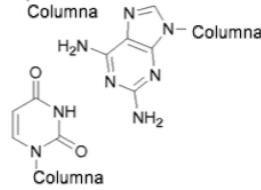
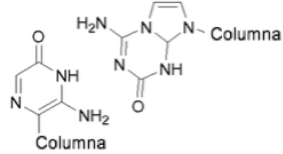
20



25



30



35

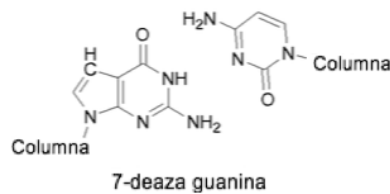
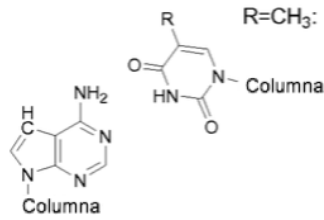
Bases de purina sintética que se aparejan con pirimidinas naturales

40

R=H: Uracilo
R=CH₃: Timina

Citosina

45



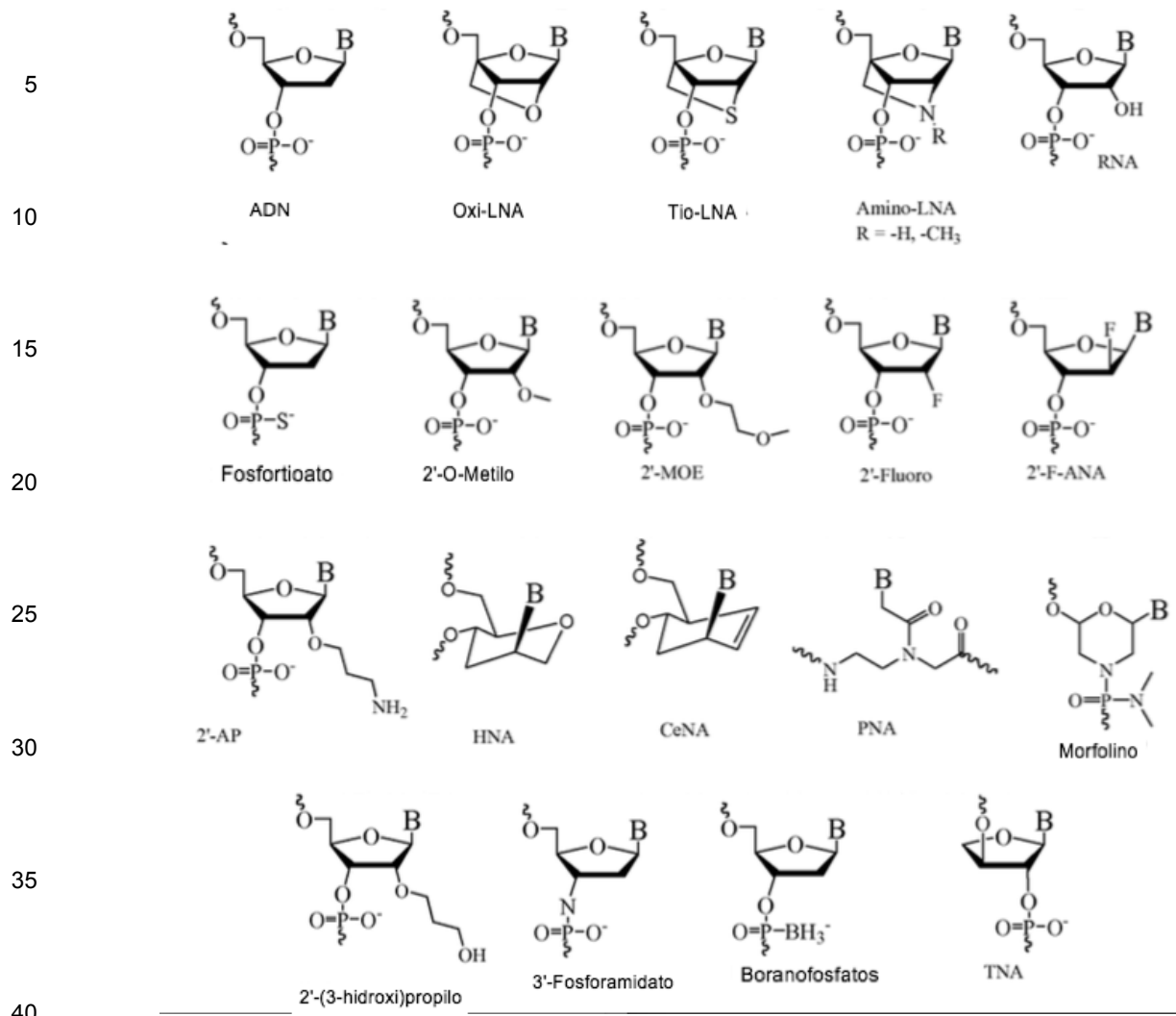
50

[0192] Los ejemplos adecuados de unidades de cadena principal se muestran a continuación (B denota una nucleobase):

55

60

65



[0193] El resto de azúcar de la cadena principal es adecuadamente una pentosa, pero puede ser la parte apropiada de un PNA o un anillo de seis miembros. Los ejemplos adecuados de posibles pentosas incluyen ribosa, 2'-desoxirribosa, 2'-O-metilo-ribosa, 2'-harina-ribosa y 2'-4'-O-metilen-ribosa (LNA). Adecuadamente, la nucleobase está unida a la posición 1' de la entidad pentosa.

[0194] Un enlazador internucleosídico conecta el extremo 3' del monómero anterior a un extremo 5' de un monómero posterior cuando el resto de azúcar del esqueleto es una pentosa, como ribosa o 2-desoxirribosa. El enlace internucleosídico puede ser la vinculación de fosfodiéster de origen natural o un derivado del mismo. Ejemplos de tales derivados incluyen fosfortioato, metilfosfonato, fosforamidato, fosfotriéster, y fosfoditioato. Además, el engarce internucleosídico puede ser cualquiera de un número de enlazadores que no contienen fósforo conocidos en la técnica.

[0195] Monómeros de ácidos nucleicos preferidos incluyen nucleósidos que se producen naturalmente que forman parte del ADN, así como la familia de ARN conectado a través de enlaces de fosfodiéster. Los miembros de la familia de ADN incluyen desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxitimidina y desoxicitidina. Los miembros de la familia de ARN incluyen adenosina, guanosina, uridina, citidina, e inosina.

[0196] Está dentro de la habilidad de la persona experta en la técnica construir el diseño deseado de un oligonucleótido. Cuando se desea una temperatura de hibridación específica que es un procedimiento estándar para sugerir composiciones apropiadas de monómeros de ácido nucleico y la longitud del mismo. La construcción de un diseño adecuado puede ser asistido por software, como Vector NTI Suite o en la base de datos pública en la dirección de Internet <http://www.nwfsc.noaa.gov/protocols/oligoTM-calc.html>. Las condiciones que permiten la hibridación de dos oligonucleótidos están influenciadas por una serie de factores incluyendo la temperatura, concentración de sal, tipo de tampón, y la acidez. Está dentro de las capacidades de la persona experta en la técnica para seleccionar condiciones apropiadas para garantizar que la puesta en contacto entre dos

oligonucleótidos se lleva a cabo en condiciones de hibridación. La temperatura a la que dos oligonucleótidos monocatenarios forman un dúplex se conoce como la temperatura de hibridación o la temperatura de fusión. La curva de fusión no suele ser aguda que indica que el recocido se produce durante un intervalo de temperatura.

5 **[0197]** Los oligonucleótidos en forma de etiquetas, anti-etiquetas y oligonucleótidos de visualización pueden ser sintetizados por una variedad de químicas como es bien conocido. Para la síntesis de un oligonucleótido sobre un sustrato en la dirección de 3' a 5', se requiere un extremo hidroxilo libre que puede ser convenientemente bloqueado y desbloqueado como sea necesario. Un grupo de bloqueo terminal hidroxilo preferido es un éter de dimexotritilo (DMT). Terminos de DMT bloqueados se desbloquearon primero, tal como por tratamiento con ácido dicloroacético al 3% en diclorometano (DCM) como es bien conocido para la síntesis de oligonucleótidos, para formar un extremo hidroxilo libre.

15 **[0198]** Los nucleótidos en forma de precursor para la adición a un extremo hidroxilo libre en la dirección de 3' a 5' requiere un resto de fosforamidato que tiene una cadena lateral de aminodiisopropilo en el extremo 3' de un nucleótido. Además, el hidroxilo libre de la fosforamidato se bloquea con un éter de cianoetilo (OCNET), y el extremo 5' se bloquea con un éter de DMT. La adición de un nucleótido de fosforamidato bloqueado con 5' DMT, 3' OCNET a un hidroxilo libre requiere tetrazol en acetonitrilo seguido de oxidación con yodo y nivelación de hidroxilos sin reaccionar con anhídrido acético, como es bien conocido para la síntesis de oligonucleótidos. El producto resultante contiene un residuo de nucleótido añadido con un término 5' bloqueado por DMT, listo para el desbloqueo y la adición de un nucleótido bloqueado posterior como antes.

25 **[0199]** Para la síntesis de un oligonucleótido en la dirección de 5' a 3', se requiere un extremo hidroxilo libre en el enlazador como antes. Sin embargo, el nucleótido bloqueado que se añade tiene las químicas de bloqueo invertidas en sus extremos 5' y 3' para facilitar la adición en la orientación opuesta. Un nucleótido con un hidroxilo en 3' y 5' éter DMT libre es bloqueado primero en el extremo 3' hidroxilo por reacción con TBS-Cl en imidazol para formar un éter de TBS en el término 3'. A continuación, el término 5' bloqueado por DMT se desbloquea con DCA en DCM como antes para formar un término hidroxilo 5' libre. El reactivo (N,N-diisopropilamino) (cianoetilo) cloruro fosfonamídico que tiene un grupo de aminodiisopropilo y un éter OCNET se reacciona en tetrahidrofurano (THF) con el nucleótido desbloqueado 5' para formar el grupo de fosfonamidato bloqueado por aminodiisopropilo, OCNET en el extremo 5'. A continuación, el éter TBS 3' se elimina con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en DCM para formar un nucleótido con el término 5' bloqueado por fosfonamidato y un término 3' hidroxilo libre. La reacción de la base con DMT-Cl añade un grupo de bloqueo de éter de DMT de extremo hidroxilo 3'.

35 **[0200]** La adición de nucleótido fosfonamidato bloqueado por 3' DMT, 5' OCNET a un sustrato de enlazador que tiene un extremo hidroxilo libre procede entonces usando la reacción tetrazol anterior, como es bien conocido por polimerización de oligonucleótido. El producto resultante contiene un residuo de nucleótido añadido con un término 3' bloqueado por DMT, listo para el desbloqueo con DCA en DCM y la adición de un nucleótido bloqueado posterior como antes.

40 **[0201]** La parte identificador de oligonucleótido de un complejo bifuncional se forma por adición de una etiqueta o más de una etiqueta a un sitio de cebado y/o a una etiqueta añadida previamente usando una o más enzimas tales como enzimas que poseen actividad ligasa. Cuando una o más etiqueta(s) están unidas a una etiqueta que se añadió a un complejo bifuncional naciente en una ronda de síntesis anterior, la adición puede producir un oligonucleótido identificador lineal o ramificado. Preferiblemente, al menos una etiqueta del identificador está unido al sitio de cebado y/o a otra etiqueta por una reacción enzimáticamente catalizada, tal como una ligadura. Además la etiqueta puede en principio ser fijada mediante medios químicos o enzimáticos. En una realización, todas las etiquetas están unidas mediante una reacción catalizada enzimáticamente.

50 **[0202]** La parte de oligonucleótido identificador del complejo bifuncional es preferiblemente amplificable. Esto significa que las etiquetas forman una secuencia de nucleótidos capaces de ser amplificada por ejemplo, utilizando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

55 **[0203]** Las etiquetas pueden ser "únicas" para un solo reactivo predeterminado, o una etiqueta dada puede en principio codificar para varios reactivos diferentes, en cuyo caso la estructura de la molécula sintetizada puede opcionalmente ser deducida para tener en cuenta factores tales como diferentes químicas de unión, impedimento estérico y desprotección de grupos de protección ortogonales. También es posible usar las mismas o similares etiquetas para un grupo de reactivos que tiene al menos una propiedad en común, como por ejemplo la naturaleza lipófila, peso molecular y química de fijación.

60 **[0204]** En una realización, dos o más etiquetas que identifican el mismo reactivo comprenden además información relacionada con diferentes condiciones de reacción usadas para la reacción de dicho reactivo. Etiquetas individuales se pueden distinguir entre sí por sólo un único nucleótido, o por dos o más nucleótidos. Por ejemplo, cuando la etiqueta o la longitud de anti-etiqueta es de 5 nucleótidos, existen más de 100 combinaciones de nucleótidos en las que dos o más diferencias aparecen entre dos etiquetas.

65 Codificación múltiple

[0205] En una realización, la codificación múltiple implica que dos o más etiquetas se proporcionan en el identificador antes o después de una reacción entre el sitio reactivo químico y dos o más reactivos. Codificación múltiple tiene varias ventajas, tales como permitir una gama más amplia de reacciones posibles, como muchos compuestos sólo pueden ser la síntesis de una (o más) reacciones de tres componentes porque un intermedio entre el primer reactivo y el sitio reactivo químico no es estable. Otras ventajas se refieren al uso de disolventes orgánicos y la disponibilidad de dos o más reactivos en ciertas realizaciones.

[0206] Así, en un cierto aspecto de la invención, se refiere a un método para obtener un complejo bifuncional que comprende una parte de molécula y un oligonucleótido identificador, en donde la molécula se obtiene por reacción de un sitio reactivo químico con dos o más reactivos y el oligonucleótido identificador comprende la etiqueta de identificación de los reactivos.

[0207] En un cierto aspecto de la invención, un primer reactivo forma un producto intermedio tras la reacción con el sitio químico reactivo y un segundo reactivo reacciona con el producto intermedio para obtener la molécula o un precursor del mismo. En otro aspecto de la invención, dos o más reactivos reaccionan entre sí para formar un producto intermedio y el sitio reactivo químico reacciona con este producto intermedio para obtener la molécula o un precursor del mismo. El producto intermedio se puede obtener haciendo reaccionar los dos o más reactivos por separado y luego en una reacción de etapa posterior del producto intermedio con el sitio reactivo químico. La reacción de los reactivos en un paso distinto prevé la posibilidad de utilizar las condiciones que no resistirían las etiquetas. Así, en caso de que el oligonucleótido identificador comprende ácidos nucleicos, la reacción entre el reactivo puede llevarse a cabo en condiciones que de otro modo degradan el ácido nucleico.

[0208] Las reacciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación. El esquema muestra un ejemplo en el que se proporcionan las etiquetas de identificación para dos reactivos y el sitio reactivo químico (andamio) unido al sitio de reacción química en compartimentos separados. Los compartimentos están dispuestos en una matriz, tal como una placa de microtitulación, lo que permite cualquier combinación de los diferentes agentes acilantes y los diferentes agentes alquilantes.

Situación inicial:

[0209]

Agentes alquilantes \ Agentes acilantes	A	B	C	...
1	Etiquetax11-X	Etiquetax12-X	Etiquetax13-X	...
2	Etiquetax21-X	Etiquetax22-X	Etiquetax23-X	...
3	Etiquetax31-X	Etiquetax32-X	Etiquetax33-X	...
...

X denota un sitio de reacción química, tal como un andamio.

[0210] Los dos reactivos se hacen reaccionar ya sea por separado entre sí en cualquier combinación o posteriormente se añaden a cada compartimento de acuerdo con las etiquetas del oligonucleótido identificador o puede añadirse en cualquier orden para cada compartimento para permitir una reacción directa de los reactivos. El esquema siguiente muestra el resultado de la reacción.

Placa de productos

[0211]

Agentes alquilantes \ Agentes acilantes	A	B	C	...
1	Etiquetax11-XA1	Etiquetax12-XB1	Etiquetax13-XC1	...
2	Etiquetax21-XA2	Etiquetax22-XB2	Etiquetax23-XC2	...
3	Etiquetax31-XA3	Etiquetax32-XB3	Etiquetax33-XC3	...
...

[0212] Ya que un ejemplo XA2 denota molécula XA2 en su estado final, es decir, totalmente ensamblado a partir de fragmentos X, A y 2.

[0213] El oligonucleótido identificador que comprende las dos o más etiquetas que identifican los reactivos, puede ser en principio preparado de cualquier manera adecuada, ya sea antes o después de la reacción. En una realización de la invención, cada uno de los oligonucleótidos identificadores son sintetizados por química de fosforamidita estándar. En otro aspecto las etiquetas son pre-preparada y montada en el final de oligonucleótido identificador por ligación química o enzimática.

[0214] Existen varias posibilidades para la ligación química. Los ejemplos adecuados incluyen:

a) un primer extremo oligonucleótido comprende un grupo 3'-OH, y el segundo extremo oligonucleótido comprende un grupo 5'-fosfor-2-imidazol. Cuando reaccionan, se forma un enlace fosfodiéster internucleósido.

b) un primer extremo oligonucleótido que comprende un grupo fosfoimidazolide, en el extremo 3', y un segundo oligonucleótido que comprende un grupo de fosfoimidazolida en el extremo 5'. Cuando se reaccionan juntos, se forma un enlace internucleosídico fosfodiéster.

c) un primer extremo de oligonucleótido que comprende un grupo 3'-fosforotioato y un segundo oligonucleótido que comprende un 5'-yodo. Cuando se hacen reaccionar los dos grupos, un extremo 3'-O-P (=O) (OH)-S-5' enlace internucleosídico se forma.

d) un primer extremo oligonucleótido que comprende un grupo 3'-fosforotioato y un segundo oligonucleótido que comprende un tosilato 5'. Cuando reaccionan, se forma un ligamiento internucleosido 3'-O-P (= O) (OH)-S-5'.

Enzimas

[0215] El oligonucleótido identificador de un complejo bifuncional naciente implica la adición de al menos una etiqueta a un sitio de cebado usando una o más enzimas. Otras etiquetas se pueden unir a una etiqueta anterior a fin de producir un oligonucleótido identificador lineal o ramificado. Una o más enzimas se utilizan para al menos una reacción que implica una o más etiquetas de oligonucleótido identificador. Las enzimas son en general sustrato específico, lo que implica que la adición enzimática de una etiqueta a un sitio de cebado, o a otra etiqueta, no es probable que interfiera con la síntesis de una molécula. Las enzimas pueden ser activas en ambos disolventes acuosos y orgánicos.

[0216] Mientras que al menos una etiqueta del identificador está unida al sitio de cebado o de otra etiqueta por una reacción enzimática, otras etiquetas se pueden agregar mediante medios químicos o los mismos o diferentes medios enzimáticos. En una realización, todas las etiquetas se añaden al sitio de cebado y/o entre sí usando la misma o diferentes reacciones enzimáticamente catalizadas.

[0217] En una realización, la adición de una etiqueta para el sitio de cebado, o a una etiqueta de haber reaccionado con el sitio de cebado o de otra etiqueta en una ronda de síntesis anterior, puede implicar una reacción de extensión enzimática. La reacción de extensión se puede realizar por una polimerasa o una ligasa, o una combinación de los mismos. La extensión usando una polimerasa se lleva a cabo adecuadamente usando una etiqueta de hibridación a un oligonucleótido de anti-etiqueta como molde. El sustrato es por lo general una mezcla de nucleótidos trifosfatos seleccionados del grupo que comprende dATP, dGTP, dTTP, dCTP, rATP, rGTP, RTTP, rCTP, rUTP.

[0218] En una realización diferente, una ligasa se utiliza para la adición de una etiqueta usando uno o más oligonucleótidos como sustratos. La ligación puede realizarse en una sola cadena o de un estado de doble hebra, dependiendo de la enzima utilizada. En general, se prefiere para ligar las etiquetas en un estado de doble cadena, es decir, oligonucleótidos de etiqueta que se ligan entre sí se mantienen juntos por un oligonucleótido que complementa (anti-etiqueta), que complementa los extremos de los dos oligonucleótidos de etiqueta a ser ligados.

[0219] Sustratos para ligasas son oligo- y polinucleótidos, ácidos nucleicos es decir, que comprenden dos o más nucleótidos. Una ligación enzimática puede llevarse a cabo de una manera de hebra sola o doble. Cuando se realiza una única ligadura de cadena, un grupo 3' OH de un primer ácido nucleico se liga a un grupo fosfato 5' de un segundo ácido nucleico. Una ligadura de doble hebra utiliza un tercer oligonucleótido que complementa una parte de extremo 3' y extremo 5' de primero y segundo ácido nucleico para ayudar en el ligamiento. En general, se prefiere llevar a cabo una ligadura de doble hebra. Sólo las etiquetas están ligadas. Anti-etiquetas no se ligan, ya que, en una realización, no comprenden un grupo reactivo, tal como un 5'-P o un 3'-OH, o variantes o derivados de los mismos, que permiten la ligación enzimática. En otra realización, anti-etiquetas no hacen tope entre sí, pero están separadas físicamente por hibridación a las partes de oligonucleótidos de etiqueta que están separados unos de otros. Esto se ilustra en la Fig. 3.

[0220] En algunas realizaciones de la invención, se utiliza una combinación de polimerasa de transcripción y acoplamiento ligacional. Como un ejemplo, una brecha en un ácido nucleico de otra forma de doble cadena se puede completar por una polimerasa y una ligasa puede ligar la porción de etiqueta del producto de extensión.

[0221] Los ejemplos de polimerasas adecuadas incluyen polimerasa de ADN, polimerasa de ARN, transcriptasa

5 inversa, ligasa ADN, ligasa ARN, polimerasa ADN Taq, polimerasa Pfu, polimerasa Vent, transcriptasa VIH-1 inversa, fragmento Klenow, o cualquier otra enzima que catalizará la incorporación de complementarios tales como mono-, di- o trinucleótidos. Otros tipos de polimerasas que permiten la extensión de desajuste también podrían ser utilizados, tal como por ejemplo la polimerasa ADN η (Washington et al, (2001) JBC 276: 2263-2266), polimerasa ADN (Vaisman et al, (2001) JBC 276: 30.615-30.622), o cualquier otra enzima que permite la extensión de pares de bases hibridadas no coincidentes.

10 **[0222]** Los ejemplos adecuados de ligasas incluyen ligasa ADN Taq, ligasa ADN T4, ligasa ARN T4, ligasa ADN T7 y ligasa ADN de E. coli. La elección de la ligasa depende, entre otras cosas, del diseño de los extremos que se unen entre sí. Por lo tanto, si los extremos son romos, ligasa ARN T4 puede ser preferible, mientras que una ligasa ADN Taq puede ser preferible para una ligadura de extremo cohesivo, es decir, una ligadura en la que un saliente en cada extremo es un complemento de la otra.

15 Sitio de reacción química, reactivos y grupos reactivos

20 **[0223]** El sitio de reacción química puede comprender un único grupo reactivo o dos o más grupos reactivos. En realizaciones preferidas, el sitio de reacción química comprende 3 o más grupos reactivos. La pluralidad de grupos reactivos de un sitio de reacción química puede = reaccionar con uno o más reactivos comprendiendo cada uno uno o más grupos reactivos ligados a una o más entidades químicas.

25 **[0224]** Los grupos reactivos del sitio de reacción química son, en principio, no diferentes de los grupos reactivos de los reactivos complementarios capaces de reaccionar entre sí en condiciones que permitan que se produzca una reacción. Ejemplos de grupos reactivos de sitios de reacción químicos y reactivos complementarios se enumeran, por ejemplo, en la Figura 58 y en la descripción detallada de la invención en el presente documento a continuación.

30 **[0225]** Grupos reactivos de sitio de reacción química se pueden seleccionar de una variedad de grupos reactivos bien conocidos, tales como por ejemplo, grupos hidroxilo, tioles, ácidos carboxílicos opcionalmente sustituidos o activados, isocianatos, aminas, ésteres, tioésteres, y similares. Otros ejemplos no limitantes de las reacciones de grupos reactivos son, por ejemplo acoplamiento de Suzuki, acoplamiento de Heck, acoplamiento de Sonogashira, reacción de Wittig, condensaciones mediadas de alquilo litio, halogenación, desplazamientos SN2 (por ejemplo, N, O, S), la formación de éster, y la formación de amida, así como otras reacciones y grupos reactivos que se pueden utilizar para generar entidades químicas, tales como los presentados en el presente documento.

35 **[0226]** En general, el sitio de reacción química y reactivos capaces de reaccionar con el sitio de reacción química, es decir, reactivos complementarios, puede ser en principio cualquiera de los compuestos químicos que son complementarios, es decir los grupos reactivos de las entidades en cuestión deben ser capaces de reaccionar. Típicamente, un reactivo puede tener un único grupo reactivo o más de un grupo reactivo, tal como al menos dos grupos reactivos, aunque es posible que algunos de los reactivos utilizados tendrá más de dos grupos reactivos cada uno. Este será el caso cuando se sintetizan moléculas ramificadas.

40 **[0227]** El número de grupos reactivos presente en un reactivo y/o un sitio de reacción química es adecuadamente de 1 a 10, por ejemplo 1, tal como 2, por ejemplo 3, tal como 4, por ejemplo 5, tal como 6, por ejemplo 7, tal como 8, por ejemplo 9, tal como de 2 a 4, por ejemplo de 4 a 6, tal como de 6 a 8, por ejemplo de 8 a 10, tal como de 2 a 6, por ejemplo de 6 a 10, tal como de 3 a 6, por ejemplo de 6 a 9, tal como de 4 a 6, por ejemplo de 6 a 10 grupos reactivos presentes en el sitio de reacción química y/o un reactivo capaz de reaccionar con el sitio de reacción química y/o con otro reactivo.

45 **[0228]** Los grupos reactivos en dos reactivos diferentes deben ser complementarios, es decir, capaces de reaccionar para formar un enlace covalente, opcionalmente con la pérdida concomitante de una entidad molecular pequeña, tal como agua, HCl, HF, y así sucesivamente.

50 **[0229]** Dos grupos reactivos son complementarios si son capaces de reaccionar entre sí para formar un enlace covalente. Grupos reactivos complementarios de dos reactivos pueden reaccionar, por ejemplo, a través de la sustitución nucleófila, para formar un enlace covalente. En una realización, un miembro de un par de grupos reactivos complementarios es un grupo electrófilo y el otro miembro del par es un grupo nucleófilo. Ejemplos de grupos reactivos electrófilos adecuados incluyen grupos de carbonilo reactivos, tales como grupos de cloruro de acilo, grupos éster, incluyendo ésteres de carbonilopentafluorofenilo y ésteres de succinimida, grupos cetona y grupos aldehído; grupos sulfonilo reactivos, tales como grupos cloruro de sulfonilo, y grupos fosfonilo reactivos. Otros grupos reactivos electrófilos incluyen grupos epóxido terminales, grupos isocianato y grupos haluro de alquilo. 55 grupos reactivos nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos amino primarios y secundarios y los grupos hidroxilo y grupos carboxilo.

60 **[0230]** De acuerdo con ello, los grupos reactivos electrófilos y nucleófilos complementarios incluyen cualquiera de los dos grupos que reaccionan por medio de sustitución nucleofílica bajo condiciones adecuadas para formar un enlace covalente. Una variedad de reacciones de formación de enlace adecuadas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, March, Advanced Organic Chemistry, cuarta edición, Nueva York: John Wiley and Sons (1992)

[0231] Capítulos 10 a 16; Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Parte B, Plenum (1990), Capítulos 1-11; y Collman et al, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, Cali (1987), capítulos 13 a 20; cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

5 **[0232]** Además grupos reactivos complementarios adecuados se exponen en el presente documento a continuación. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente otros pares de grupos reactivos que se pueden utilizar en el presente método, tales como, pero no limitado a, grupos reactivos capaces de facilitar las reacciones ilustradas en la Tabla 1.

10 **[0233]** En algunas realizaciones, los grupos reactivos del sitio de reacción química y/o el grupo reactivo de uno o más reactivos reaccionan entre sí y/o con el sitio de reacción química se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

15 a) grupos carboxilo activados, grupos sulfonilo reactivos y grupos fosfonilo reactivos, o una combinación de los mismos, y grupos amino primarios o secundarios complementarios; grupos reactivos complementarios reaccionan en condiciones adecuadas para formar enlaces de amida, sulfonamida y/o fosfonamidato;

20 b) grupos epóxido y grupos amino primarios y/o secundarios complementarios; un reactivo que comprende uno o más grupos reactivos epóxido pueden reaccionar con uno o más grupos amina de un reactivo complementario bajo condiciones adecuadas para formar uno o más enlaces carbono-nitrógeno, lo que resulta por ejemplo en un alcohol beta-amino;

25 c) grupos aziridina y grupos amino primarios o secundarios complementarios; en condiciones adecuadas, un reactivo que comprende uno o más grupos aziridina puede reaccionar con uno o más grupos amina de un reactivo complementario para formar uno o más enlaces carbono-nitrógeno, lo que resulta por ejemplo en un 1,2-diamina;

30 d) grupos isocianato y grupos amino primarios o secundarios complementarios, un reactivo que comprende uno o más grupos isocianato pueden reaccionar con uno o más grupos amino de un reactivo complementario bajo condiciones adecuadas para formar uno o más enlaces carbono-nitrógeno, dando como resultado por ejemplo, un grupo urea;

35 e) grupos isocianato y grupos hidroxilo complementarios; un reactivo que comprende uno o más grupos isocianato puede reaccionar con un reactivo complementario comprende uno o más grupos hidroxilo en condiciones adecuadas para formar uno o más enlaces carbono-oxígeno, resultando por ejemplo, en un grupo carbamato.

40 f) grupos amino y grupos carbonilo complementarios; un reactivo que comprende uno o más grupos amino puede reaccionar con un reactivo complementario comprende uno o más grupos de carbonilo, tales como aldehído y/o un grupo cetona; las aminas pueden reaccionar con dichos grupos a través de aminación reductora para formar por ejemplo, un enlace carbono-nitrógeno;

45 g) grupos de fósforo iluro y aldehído complementarios y/o grupos cetona; Un reactivo que comprende un grupo fosforo-iluro puede reaccionar con un aldehído y/o un grupo cetona de un reactivo complementario en condiciones adecuadas para formar por ejemplo, un doble enlace carbono-carbono, resultando por ejemplo, en un alqueno;

50 h) Grupos reactivos complementarios pueden reaccionar a través de cicloadición para formar una estructura cíclica; un ejemplo de tales grupos complementarios reactivos son alquinos y azidas orgánicas, que pueden reaccionar bajo condiciones adecuadas para formar una estructura de anillo de triazol - condiciones adecuadas para tales reacciones son conocidas en la técnica e incluyen las descritas en el documento WO 03/101972, cuyos contenidos totales se incorporan por referencia en el presente documento;

55 i) los grupos reactivos complementarios son grupos alquilo haluro y uno o más grupos nucleófilo, tales como, pero no limitados a, grupos nucleófilos seleccionados del grupo que consiste en grupos amino, grupos hidroxilo y grupo carboxilo; dichos grupos reaccionan en condiciones adecuadas para formar un enlace carbono-nitrógeno (haluro de alquilo más amina) o enlace de carbono oxígeno (haluro de alquilo más hidroxilo o grupo carboxilo);

60 j) los grupos funcionales complementarios son grupos heteroaromáticos halogenados y uno o más grupos nucleófilos, los reactivos están ligados en condiciones adecuadas por medio de sustitución nucleofílica aromática; grupos heteroaromáticos halogenados adecuados incluyen pirimidinas cloradas, triazinas y purinas, que reaccionan con nucleófilos, tales como aminas, bajo condiciones suaves en disolución acuosa.

65 **[0234]** Como será evidente de lo anterior, una gran variedad de reacciones químicas se puede usar opcionalmente para la formación de uno o más enlaces covalentes entre un reactivo y uno o más sitios de reacción química y una gran variedad de reacciones químicas pueden utilizarse opcionalmente para la formación de uno o más enlaces

covalentes entre uno o más reactivos

[0235] Por lo tanto, las reacciones tales como los enumerados en March's Advanced Organic Chemistry, Organic Reactions, Organic Synthesis, libros de texto orgánicos, revistas como Revista de la Sociedad Química Americana, Journal of Organic Chemistry, Tetrahedron, etc., y Carruther's Some Modern Methods of Organic Chemistry pueden ser utilizados. Las reacciones de preferencia elegidas son compatibles con ácidos nucleicos tales como ADN o ARN o son compatibles con los ácidos nucleicos modificados utilizados como molde. Reacciones útiles en la síntesis del paso 1 y paso 2 incluyen, por ejemplo, reacciones de sustitución, reacciones de formación de enlace carbono-carbono, reacciones de eliminación, reacciones de acilación y reacciones de adición. Una lista ilustrativa pero no exhaustiva de reacciones de sustitución nucleófila alifáticas útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, las reacciones SN₂, reacciones SN₁, reacciones SN_i, transposición alílica, la sustitución nucleófila en un carbono trigonal alifático, y la sustitución nucleófila en un carbono vinílico. Reacciones de sustitución nucleófila alifáticas específicas con oxígeno nucleófilo incluyen, por ejemplo, la hidrólisis de los halogenuros de alquilo, hidrólisis de dihaluros de gen, hidrólisis de 1,1,1-trihaluros, hidrólisis de ésteres de alquilo o ácidos inorgánicos, hidrólisis de cetonas diazo, hidrólisis del acetal y éteres enol, hidrólisis de los epóxidos, hidrólisis de haluros de acilo, hidrólisis de anhídridos, hidrólisis de ésteres carboxílicos, hidrólisis de amidas, alquilación con haluros de alquilo (Williamson Reaction), formación de epóxido, alquilación con ésteres inorgánicos, alquilación con compuestos diazo, deshidratación de alcoholes, transesterificación, alcoholisis de epóxidos, alquilación con sales de onio, hidroxilación de silanos, alcoholisis de haluros de acilo, alcoholisis de anhídridos, esterificación de ácidos carboxílicos, alcoholisis de ésteres carboxílicos (transesterificación), alcoholisis de amidas, alquilación de sales de ácidos carboxílicos, escisión del éter con anhídrido acético, alquilación de ácidos carboxílicos con compuestos diazo, acilación de ácidos carboxílicos con haluros de acilo; acilación de ácidos carboxílicos con ácidos carboxílicos, formación de sales oxonio, preparación de hidroperóxidos de árido peróxidos, preparación de ésteres inorgánicos (por ejemplo, nitritos, nitratos, sulfonatos), preparación de alcoholes a partir de aminas, preparación árida de anhídridos mixtos orgánicos-inorgánicos.

[0236] Reacciones de sustitución nucleófila alifática específica con nucleófilos de azufre, que tienden a ser mejores nucleófilos que sus análogos de oxígeno, incluyen, por ejemplo, ataque de SH en un carbono de alquilo para formar tioles, ataque por S en un carbono de alquilo para formar tioéteres, ataque por SH o SR en un carbono acilo, formación de formación de disulfuros" de sales de Bunte, la alquilación de sales de ácido sulfúrico, y la formación de tiocianatos de alquilo.

[0237] Reacciones de sustitución nucleófila alifática con nucleófilos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, la alquilación de aminas, *N*-ar[gamma]lación de aminas, la sustitución de un grupo hidroxilo por un grupo amino, transaminación, transamidación, la alquilación de aminas con compuestos diazo, animación de epóxidos, aminación de oxetanos, aminación de aziridinas, aminación de alcanos, formación de isocianuros, acilación de aminas por haluros de acilo, acilación de aminas por anhídridos, acilación de aminas de ácidos carboxílicos, acilación de aminas de ésteres de ácidos carboxílicos, acilación de aminas por amidas, acilación de aminas por otros derivados de ácido, *N*-alquilación o *N*-arilación de amidas e imidas, *N*-acilación de amidas e imidas, formación de aziridinas a partir de epóxidos, la formación de compuestos nitro, la formación de azidas, la formación de isocianatos y isotiocianatos, y la formación de compuestos azoxi. Reacciones alifáticas de sustitución nucleófila con nucleófilos de halógeno incluyen, por ejemplo, el ataque en un carbono de alquilo, intercambio de haluro, la formación de haluros de alquilo a partir de ésteres de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, la formación de haluros de alquilo a partir de alcoholes, la formación de haluros de alquilo a partir de los éteres, la formación de halohidrininas a partir de epóxidos, la escisión de ésteres de ácidos carboxílicos con yoduro de litio, la conversión de cetonas diazo a cetonas alfa-halógeno, la conversión de aminas a haluros, la conversión de aminas terciarias de las cianamidas (la reacción von Braun), la formación de haluros de acilo de ácidos carboxílicos, y la formación de haluros de acilo de los derivados del ácido.

[0238] Reacciones alifáticas de sustitución nucleófila utilizando hidrógeno como nucleófilo incluyen, por ejemplo, la reducción de haluros de alquilo, de reducción de tosilatos, otros sulfonatos, y compuestos similares, hidrogenólisis de alcoholes, hidrogenólisis de ésteres (reacción de Barton-McCombie), hidrogenólisis de nitrilos, la sustitución de alcoxilo por hidrógeno, reducción de epóxidos, escisión reductora de ésteres de ácidos carboxílicos, reducción de un enlace CN, la desulfuración, la reducción de haluros de acilo, la reducción de ácidos carboxílicos, ésteres y anhídridos de los aldehídos, y la reducción de amidas a aldehídos.

[0239] Aunque ciertos nucleófilos de carbono pueden ser demasiado nucleófilos y/o básicos para ser utilizados en ciertas realizaciones de la invención, reacciones alifáticas de sustitución nucleófila utilizando nucleófilos de carbono incluyen, por ejemplo, el acoplamiento con silanos, el acoplamiento de haluros de alquilo (la reacción de Wurtz), la reacción de haluros de alquilo y ésteres de sulfonato con reactivos organometálicos de Grupo I (IA), y II (II A), la reacción de haluros de alquilo y ésteres de sulfonato con organocupratos, la reacción de haluros de alquilo y ésteres de sulfonato con otros reactivos organometálicos; acoplamiento alílico y propargílico con un sustrato haluro, acoplamiento de reactivos organometálicos con ésteres de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos, sulfóxidos y sulfonas, el acoplamiento de alcoholes que implican el acoplamiento de reactivos organometálicos con ésteres carboxílicos, acoplamiento de reactivos organometálicos con compuestos que contienen un enlace ester, la reacción de reactivos organometálicos con epóxidos, la reacción de compuestos organometálicos con aziridina, la alquilación en un carbono que lleva un hidrógeno activo, la alquilación de cetonas, nitrilos, y ésteres carboxílicos, alquilación de sales

de ácido carboxílico, la alquilación en una posición alfa con respecto a un heteroátomo (alquilación de 1,3-ditianos), la alquilación de dihidro-1,3-oxazina (la síntesis Meyers de aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos), la alquilación con trialquilboranos, la alquilación en un carbono alquililo, la preparación de nitrilos, conversión directa de haluros de alquilo a aldehídos y cetonas, la conversión de haluros de alquilo, alcoholes, o alcanos a ácidos carboxílicos y sus derivados, la conversión de haluros de acilo a cetonas con compuestos organometálicos, la conversión de los anhídridos, ésteres carboxílicos, o amidas a cetonas con compuestos organometálicos, el acoplamiento de haluros de acilo, acilación en un carbono que lleva un hidrógeno activo, acilación de ésteres de ácidos carboxílicos por ésteres de ácidos carboxílicos (la condensación de Claisen y de Dieckmann), acilación de cetonas y nitrilos con ésteres carboxílicos, acilación de sales de ácidos carboxílicos, la preparación de los cianuros de acilo, y la preparación de cetonas diazo, descarboxilación cetónica. Las reacciones que implican un ataque nucleófilo en un átomo de sulfonilo de azufre también se pueden usar en la presente invención e incluyen, por ejemplo, la hidrólisis de derivados de ácido sulfónico (ataque por OH), formación de ésteres sulfónicos (ataque por OR), la formación de sulfonamidas (ataque por nitrógeno), la formación de haluros de sulfonilo (ataque por haluros), la reducción de cloruros de sulfonilo (ataque por hidrógeno), y la preparación de las sulfonas (ataque de carbono).

[0240] Reacciones de sustitución electrófila aromática también se pueden utilizar en los esquemas de las etapas 1 y 2 de síntesis. Reacciones de intercambio de hidrógeno son ejemplos de reacciones de sustitución electrófila aromática que utilizan hidrógeno como el electrófilo. La sustitución electrófila aromática, las reacciones que utilizan electrófilos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, nitración y nitro-deshidrogenación, nitrosación de nitroso-deshidrogenación, el acoplamiento de diazonio, la introducción directa del grupo diazonio, y aminación o amino-deshidrogenación. Las reacciones de este tipo con electrófilos de azufre incluyen, por ejemplo, sulfonación, sulfo-deshidrogenación, halosulfonación, halosulfo-deshidrogenación, sulfuración, y sulfonilación. Las reacciones que utilizan electrófilos de halógeno incluyen, por ejemplo, halogenación, y halo-deshidrogenación. Reacciones aromáticas de sustitución electrófila con electrófilos de carbono incluyen, por ejemplo, alquilación de Friedel-Crafts, alquilación, alquilo-deshidrogenación, arilación de Friedel-Crafts (la reacción de Scoll), acilación de Friedel-Crafts, formilación con formamidas disustituidas, formilación con cianuro de zinc y HCl (reacción de Gatterman), formilación con CLOROFORMO (la reacción de Reimer-Tiemami), otras formilaciones, formilo-deshidrogenación, carboxilación con haluros de carbonilo, carboxilación con dióxido de carbono (la reacción Kolbe-Schmitt), amidación con isocianatos, [Lambda]-alquilcarbamoilo-deshidrogenación, hidroxialquilación, hidroxialquilo-deshidrogenación, ciclodehidración de aldehídos y cetonas, haloalquilación, halo-deshidrogenación, aminoalquilación, amidoalquilación, dialquilaminoalquilación, dialquilamino-deshidrogenación, tialquilación, acilación con nitrilos (la reacción de Hoesch), cianación, y la hidrogenación ciano-de. Las reacciones que utilizan electrófilos de oxígeno incluyen, por ejemplo, hidroxilación y hidroxideshidrogenación.

[0241] Reacciones de transposición incluyen, por ejemplo, la transposición de Fries, la migración de un grupo nitro, la migración de un grupo nitroso (el reordenamiento de Fischer-Hepp), la migración de un grupo arilazo, la migración de un halógeno (el reordenamiento Orton), la migración de un grupo alquilo, etc. Otra reacción en un anillo aromático incluye la reversión de una alquilación de Friedel-Crafts, descarboxilación de aldehídos aromáticos, descarboxilación de ácidos aromáticos, la reacción Jacobsen, desoxigenación, desulfonación, hidro-desulfonación, deshalogenación, hidro-deshalogenación, y la hidrólisis de compuestos organometálicos.

[0242] Reacciones de sustitución electrófilas alifáticas son también útiles. Las reacciones que utilizan la SE1, SE2 (frente), SE2 (atrás), SEi, adición-eliminación y mecanismos cíclicos se pueden utilizar en la presente invención. Las reacciones de este tipo con hidrógeno como el grupo saliente incluyen, por ejemplo, el intercambio de hidrógeno (deuterio-de-hidrogenación, deuteriación), la migración de un doble enlace, y tautomerización ceto-enol. Las reacciones con electrófilos de halógeno incluyen, por ejemplo, halogenación de aldehídos y cetonas, halogenación de ácidos carboxílicos y haluros de acilo, y halogenación de sulfoxidos y sulfonas. Las reacciones con electrófilos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, el acoplamiento de diazonio alifático, nitrosación a un carbono que lleva un hidrógeno activo, la formación directa de compuestos diazo, conversión de amidas a amidas alfa-azido, aminación directa en una posición activada, y la inserción por nitrenos. Las reacciones con azufre o electrófilos de selenio incluyen, por ejemplo, sulfenilación, sulfonación, y selenilación de cetonas y ésteres carboxílicos. Las reacciones con electrófilos de carbono incluyen, por ejemplo, acilación en un carbono alifático, la conversión de aldehídos en ésteres beta-ceto o cetonas, cianación, ciano-de-hidrogenación, alquilación de alcanos, la reacción enamina Stork, y la inserción de carbenos. Reacciones con electrófilos de metal incluyen, por ejemplo, la metalación con compuestos organometálicos, metalación con metales y bases fuertes, y la conversión de enolatos de sililo éteres de enol. Reacciones alifáticas de sustitución electrófila con metales como grupos salientes incluyen, por ejemplo, la sustitución de metales por hidrógeno, reacciones entre reactivos organometálicos y oxígeno, las reacciones entre reactivos organometálicos y peróxidos, la oxidación de trialquilboranos a boratos, conversión de los reactivos de Grignard a los compuestos de azufre, halo desmetalización, la conversión de compuestos organometálicos a aminas, la conversión de compuestos organometálicos a cetonas, aldehídos, ésteres de ácidos carboxílicos y amidas, ciano-desmetalización, transmetalación con un metal, transmetalación con un haluro de metal, transmetalación con un compuesto organometálico, reducción de haluros de alquilo, metalodehalogenación, la sustitución de un halógeno por un metal a partir de un compuesto organometálico, descarboxilación de ácidos alifáticos, la escisión de alcóxidos, la sustitución de un grupo carboxilo por un grupo acilo, la escisión de base de ésteres de beta-ceto y beta-dicetonas, reacción del haloformo, la escisión de cetonas no enolizables, la reacción Haller-Bauer, la escisión de alcanos, decianación, e hidro-decianación. Reacciones de sustitución electrofílica en el

5 nitrógeno incluyen, por ejemplo, la diazotación, conversión de hidrazinas a azidas, /V-nitrosación, N-nitroso-
 deshidrogenación, la conversión de aminas a compuestos azoicos, /V-halogenación, /V-halo-deshidrogenación,
 reacciones de aminas con monóxido de carbono, y reacciones de aminas con dióxido de carbono. Reacciones de
 sustitución nucleófila aromáticas también se pueden usar en la presente invención. Las reacciones proceden a
 10 través del mecanismo S_NAr, el mecanismo de S_NI, el mecanismo de bencina, el mecanismo S_{RN}1, u otro
 mecanismo, por ejemplo, pueden ser utilizados. Reacciones de sustitución nucleófila aromáticas con nucleófilos de
 oxígeno incluyen, por ejemplo, hidroxí-deshalogenación, la fusión alcalina de sales de sulfonato, y el reemplazo de
 OR o OAr. Las reacciones con nucleófilos de azufre incluyen, por ejemplo, la sustitución por SH o SR. Las
 15 reacciones que utilizan nucleófilos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, sustitución por NH₂, NHR, o NR₂, y la
 sustitución de un grupo hidroxí por un grupo amino: Las reacciones con nucleófilos de halógeno incluyen, por
 ejemplo, los halógenos de introducción. Reacciones aromáticas de sustitución nucleófila con hidrógeno como el
 nucleófilo incluyen, por ejemplo, la reducción de fenoles y ésteres fenólicos y éteres, y la reducción de haluros y
 compuestos nitro. Las reacciones con nucleófilos de carbono incluyen, por ejemplo, la reacción de Rosenmund-von
 20 Braun, el acoplamiento de compuestos organometálicos con haluros de arilo, éteres y ésteres carboxílicos, arilación
 en un carbono que contiene un hidrógeno activo, las conversiones de sustratos de arilo a ácidos carboxílicos, sus
 derivados, aldehídos y cetonas, y la reacción de Ullmann. Las reacciones con hidrógeno como el grupo saliente
 incluyen, por ejemplo, la alquilación, arilación, y aminación de heterociclos de nitrógeno. Las reacciones con N₂ <+>
 como el grupo saliente incluyen, por ejemplo, diazoniación hidroxí-de-, sustitución por grupos que contienen azufre,
 yodo-de-diazoniación, y la reacción Schiemann. Reacciones de transposición incluyen, por ejemplo, el
 25 reordenamiento de von Richter, el reordenamiento de Sommelet-Hauser, reordenamiento de hidroxilaminas de arilo,
 y la transposición de Smiles. Las reacciones que implican radicales libres también se pueden utilizar, aunque las
 reacciones de radicales libres usados en la química nucleótida de molde deben ser elegidos cuidadosamente para
 evitar la modificación o la escisión del molde de nucleótidos. Con esta limitación, reacciones de sustitución de
 radicales libres pueden ser utilizadas en la presente invención. Reacciones de sustitución de radicales libres
 30 particulares incluyen, por ejemplo, la sustitución por halógeno, la halogenación en un carbono de alquilo,
 halogenación alílica, halogenación bencílica, halogenación de los aldehídos, hidroxilación en un carbono alifático,
 hidroxilación en un carbono aromático, la oxidación de aldehídos para ácidos carboxílicos, formación de éteres
 cíclicos, formación de hidroperóxidos, formación de peróxidos, aciloxilación, aciloxi-de-hidrogenación,
 clorosulfonación, nitración de alcanos, la conversión directa de aldehídos a amidas, amidación y aminación en un
 35 carbono de alquilo, simple acoplamiento en una posición susceptible, el acoplamiento de los alquinos, arilación de
 compuestos aromáticos de diazonio por sales, arilación de alquenos activados por sales de diazonio (la arilación de
 Meerwein), arilación y alquilación de alquenos de compuestos de organopaladio (la reacción de Heck), arilación y
 alquilación de alquenos por compuestos de vinilestano (la reacción de StHle), alquilación y arilación de compuestos
 aromáticos por peróxidos, arilación fotoquímica de compuestos aromáticos, alquilación, acilación, y carbalcoxilado
 40 de heterociclos de nitrógeno. Reacciones particulares en las que N₂ <+> es el grupo saliente incluyen, por ejemplo,
 sustitución del grupo diazonio por hidrógeno, sustitución del grupo diazonio por cloro o bromo, diazoniation nitro-de-,
 sustitución del grupo diazonio por azufre que contienen grupos, dimerización de arilo con sales de diazonio, la
 metilación de sales de diazonio, vinilación de sales de diazonio, arilación de sales de diazonio, y la conversión de
 sales de diazonio a aldehídos, cetonas o ácidos carboxílicos. Reacciones de radicales libres de sustitución con
 45 metales como grupos salientes incluyen, por ejemplo, el acoplamiento de reactivos de Grignard, el acoplamiento de
 boranos, y el acoplamiento de otros reactivos organometálicos. La reacción con halógeno como grupo saliente están
 incluidos. Otras reacciones de sustitución de radicales libres con diversos grupos salientes incluyen, por ejemplo, la
 desulfuración con níquel Raney, conversión de sulfuros a compuestos de organolitio, la dimerización de
 descarboxilasa (la reacción de Kolbe), la reacción de Hunsdiecker, alilación descarboxilativa, y descarboxilación de
 aldehídos y haluros de acilo.

[0243] Las reacciones que implican adiciones a múltiples enlaces carbono-carbono también se utilizan en los
 esquemas de los pasos 1 y 2 de síntesis. Cualquier mecanismo se puede usar en la reacción de adición, incluyendo,
 por ejemplo, la adición electrofílica, adición nucleófila, adición de radicales libres, y los mecanismos cíclicos. Las
 50 reacciones que implican adiciones a sistemas conjugados también se pueden utilizar. La adición a los anillos de
 ciclopropano también pueden ser utilizados. Reacciones particulares incluyen, por ejemplo, la isomerización, la
 adición de haluros de hidrógeno, la hidratación de enlaces dobles, la hidratación de enlaces triples, la adición de
 alcoholes, la adición de ácidos carboxílicos, la adición de H₂S y tioles, la adición de amoniaco y aminas, la adición
 de amidas, adición de ácido hidrazoico, la hidrogenación de enlaces dobles y triples, otra reducción de los enlaces
 55 dobles y triples, reducción de los enlaces dobles y triples de los sistemas conjugados, hidrogenación de anillos
 aromáticos, escisión reductora de ciclopropanos, hidrobtoración, otras hidrometalaciones, adición de alcanos, adición
 de alquenos y/o alquinos a alquenos y/o alquinos (por ejemplo, reacciones pi-cación de ciclación, adición de hidro-
 alqueno), reacciones eno, la reacción de Michael, adición de compuestos organometálicos a dobles y triples
 60 enlaces no conjugados con carbonilos, la adición de dos grupos alquilo a un alquino, 1,4-adición de compuestos
 organometálicos a dobles enlaces activados, la adición de boranos a dobles enlaces activados, la adición de
 hidruros de estaño y de mercurio a dobles enlaces activados, acilación de dobles enlaces activados y de enlaces
 triples, adición de alcoholes, aminas, ésteres de ácidos carboxílicos, aldehídos, etc., carbonilación de enlaces dobles
 y triples, hidrocarboxilación, hidroformilación, adición de aldehídos, adición de HCN, la adición de silanos, la adición
 65 de radicales, radical de cidización, halogenación de enlaces dobles y triples (adición de halógeno, halógeno),
 halolactonización, halolactamización, adición de ácidos y hipohalitos hipohalosos (adición de halógeno, oxígeno), la
 adición de compuestos de azufre (adición de halógeno, azufre), adición de halógeno y un grupo de amino (adición

de halógeno, nitrógeno), adición de NOX y NO2X (adición de halógeno, nitrógeno), adición de XN3 (adición de halógeno, nitrógeno), adición de haluros de alquilo (adición de halógeno, de carbono), adición de haluros de acilo (adición de halógeno, de carbono), hidroxilación (adición de oxígeno, el oxígeno) (por ejemplo, reacción de dihidroxilación asimétrica con OSO4), dihidroxilación de anillos aromáticos, epoxidación (adición de oxígeno, el oxígeno) (por ejemplo, epoxidación asimétrica de Sharpless), fotooxidación de dienos (adición de oxígeno, el oxígeno), hidroxisulfeniloación (adición de oxígeno, azufre), oxiaminación (adición de oxígeno, nitrógeno), diaminación (adición de nitrógeno, nitrógeno), formación de aziridinas (adición de nitrógeno), amino-sulfenilación (adición de nitrógeno, azufre), acilaciloxilación y acilamidación (adición de oxígeno, carbono o nitrógeno, carbono), adición 1,3-dipolar; (adición de oxígeno, nitrógeno, carbono), reacción de Diels-Alder, reacción de heteroátomo Diels-Alder, todas las cicloadiciones de carbono 3 +2, la dimerización de alquenos, la adición de carbenos y carbenoides a dobles y triples enlaces, trimerización y tetramerización de alquinos, y otras reacciones de cicloadición.

[0244] Además de las reacciones que implican adiciones a múltiples enlaces carbono-carbono, reacciones de adición a enlaces múltiples de carbono-heteroátomo pueden ser utilizadas en la química de nucleótidos de molde. Reacciones de ejemplo incluyen, por ejemplo, la adición de agua a aldehídos y cetonas (formación de hidratos), la hidrólisis de carbono-nitrógeno de doble enlace, hidrólisis de compuestos nitro alifáticos, la hidrólisis de nitrilos, la adición de alcoholes y tioles a aldehídos y cetonas, alquilación reductora de alcoholes, la adición de alcoholes a isocianatos, alcoholisis de nitrilos, formación de xantatos, la adición de H2S y compuestos de tioles a carbonilo, formación de productos de adición de bisulfito, la adición de aminas a aldehídos y cetonas, adición de amidas a aldehídos, la alquilación reductiva de amoniaco o aminas, la reacción de Mannich, la adición de aminas a isocianatos, la adición de amoniaco o aminas a nitrilos, la adición de aminas a disulfuro de carbono y dióxido de carbono, la adición de derivado de hidrazina a compuestos de carbonilo, la formación de oximas, la conversión de aldehídos a nitrilos, la formación de gem-dihalogenuros de aldehídos y cetonas, reducción de aldehídos y cetonas a alcoholes, reducción del nitrógeno de doble enlace carbono, la reducción de nitrilos a aminas, reducción de nitrilos a aldehídos, la adición de reactivos de Grignard y reactivos de organolitio a aldehídos y cetonas, adición de otros compuestos organometálicos a aldehídos y cetonas, la adición de trialkilalilsilanos a aldehídos y cetonas. Además de alquenos conjugados a aldehídos (la reacción de Baylis-Billmah), la reacción de Reformatsky, la conversión de sales de ácidos carboxílicos en cetonas con compuestos organometálicos, la adición de reactivos de Grignard a derivados de ácido, la adición de compuestos organometálicos a CO2 y CS2, además de compuestos organometálicos a compuestos C = IM, adición de carbenos y diazoalcanos a compuestos C = N, adición de reactivos de Grignard a nitrilos e isocianatos, la reacción aldólica, Mukaiyama aldólica y reacciones relacionadas, reacciones de tipo aldólico entre ésteres o amidas carboxílicas y aldehídos o cetonas, la reacción de Knoevenagel (por ejemplo, la reacción de Nef, la reacción de Favorskii), la reacción de alquencilación Peterson, la adición de compuestos de hidrógeno activo a CO2 y CS2, la reacción de Perkin, la condensación de éster glicídico Darzens, la reacción Tollens, la reacción de Wittig, la alquencilación Tebbe, la alquencilación Petasis, alquencilaciones alternativas, la reacción de Thorpe, la reacción de Thorpe-Ziegler, la adición de silanos, formación de cianhidrinas, adición de HCN a C = N y enlaces C-N, la reacción Prins, la condensación de benzoína, la adición de radicales a compuestos C= O, C = S, C = N, la reacción de Ritter, acilación de aldehídos y cetonas, la adición de aldehídos a aldehídos, la adición de isocianatos a los isocianatos (formación de carbodiimidas), la conversión de las sales de ácidos carboxílicos para nitrilos, la formación de epóxidos a partir de aldehídos y cetonas, la formación de episulfuros y episulfones, la formación de beta-lactonas y oxetanos (por ejemplo, la reacción de Paterno-Büchi), la formación de betalactámicos, etc. las reacciones que implican además isocianuros que incluyen la adición de agua para isocianuros, la reacción Passerini, la reacción Ug, y la formación de aldiminas metaladas. Reacciones de eliminación, incluyendo eliminaciones alfa, beta y gamma, así como reacciones de extrusión, se pueden realizar usando química de los nucleótidos de molde, aunque la fuerza de los reactivos y condiciones empleadas deben considerarse. Reacciones de eliminación preferidas incluyen reacciones que van por mecanismos EI, E2, E1cB, o E2C. Reacciones de ejemplo incluyen, por ejemplo, reacciones en las que se elimina hidrógeno de un lado (por ejemplo, la deshidratación de alcoholes, la escisión de éteres a alquenos, la reacción Chugaev, la descomposición del éster, la escisión de hidróxidos de amonio cuaternario, la escisión de sales de amonio cuaternario con bases fuertes, la escisión de óxidos de amina, pirólisis de ceto-iluros, la descomposición de tolueno-p-sulfonilohidrazonas, la escisión de sulfóxidos, la escisión de selenóxidos, la escisión de sulfornes, dehidrohalogenación de haluros de alquilo, deshidrohalogenación de haluros de acilo, deshidrohalogenación de haluros de sulfonilo, la eliminación de boranos, la conversión de alquenos a alquinos, decarbonilación de haluros de acilo), reacciones en las que ningún átomo es hidrógeno (por ejemplo, la desoxigenación de dioles vecinales, la escisión de tionocarbonatos cíclicos, la conversión de epóxidos a episulfuros y alquenos, la reacción Ramberg-Backlund, conversión de aziridinas a alquenos, dehalogenat[iota]on de dihaluros vecinales, deshalogenación de haluros de acilo alfa-halo, y la eliminación de un halógeno y un grupo hetero), reacciones de fragmentación (es decir, reacciones en las que el carbono es el grupo saliente positivo o electrófilo, tales como, por ejemplo, la fragmentación de gamma-amino y haluros de gamma-hidroxi, la fragmentación de 1,3-dioles, descarboxilación de ácidos carboxílicos beta-hidroxi, descarboxilación de (3-lactonas, fragmentación de hidrazonas alfa-beta-epoxi, la eliminación de CO a partir de compuestos bicíclicos con puente, y la eliminación de CO2 a partir de compuestos bicíclicos con puente), reacciones en las que C = N o C = N forman enlaces (por ejemplo, la deshidratación de aldoximas o compuestos similares, la conversión de cetoximas a nitrilos, deshidratación de las amidas no sustituidas, y la conversión de N-alkuilformamidas a isocianuros), reacciones en las que enlaces C=O se forman (por ejemplo, pirólisis de alquenos beta-hidroxi), y las reacciones en las que N=N forman enlaces (por ejemplo, eliminaciones para dar diazoalquenos).

reacciones de extrusión incluyen, por ejemplo, extrusión de N₂ de pirazolinas, extrusión de N₂ de pirazoles, extrusión de N₂ desde triazolinas, extrusión de CO, extrusión de CO₂, extrusión de SO₂, la síntesis Story, y síntesis de alqueno por doble extrusión.

- 5 **[0245]** Los reordenamientos, incluyendo, por ejemplo, reordenamientos nucleófilos, reordenamientos electrófilos, reordenamientos prototrópicos, y reordenamientos de radicales libres, también se pueden realizar utilizando esquemas de síntesis de paso 1 y paso 2. Se pueden realizar tanto reordenamientos 1,2 como reordenamientos no 1,2. Reacciones de ejemplo incluyen, por ejemplo, las migraciones carbono-carbono de R, H y Ar (por ejemplo, Wagner-Meerwein y reacciones relacionadas, el reordenamiento Pinacol, las reacciones de expansión de anillo, reacciones de contracción del anillo, reordenamientos catalizados por ácido de aldehídos y cetonas, la transposición dienona-fenol, el reordenamiento Favorskii, la síntesis de Arndt-Eistert, homologación de los aldehídos, y homologación de cetonas), las migraciones carbono-carbono de otros grupos (por ejemplo, las migraciones de halógeno, hidroxilo, amino, etc.; migración de boro; y la transposición de neber), las migraciones carbono-nitrógeno de R y Ar (por ejemplo, la transposición de Hofmann, la transposición de Curtius, la transposición de Lossen, la reacción de Schmidt, la transposición de Beckman, el reordenamiento Stieglits, y reordenamientos relacionados), las migraciones carbono-oxígeno de R y Ar (por ejemplo, la transposición de Baeyer-Villiger y reordenamiento de hidroperóxidos), nitrógeno-carbono, oxígeno-carbono, y migración azufre-carbono (por ejemplo, reordenación Stevens, y reordenación de Wittig), migraciones boro-carbono (por ejemplo, la conversión de boranos a alcoholes (primarios o de otra manera), conversión de boranos a aldehídos, la conversión de boranos a ácidos carboxílicos, conversión de boranos vinílicos a los alquenos, formación de alquinos de los boranos y acetiluros, formación de alquenos de boranos y acetiluros, y formación de cetonas de boranos y acetiluros), reordenamientos electrocíclicos (por ejemplo, ciclobutenos y 1,3-ciclohexadienos, o conversión de estilbenos a fenantrenos), reordenamientos sigmatrópicos (por ejemplo, (1,j) migraciones sigmatrópicas de hidrógeno, (l,j) migraciones sigmatrópicas de carbono, la conversión de vinilciclopropanos a ciclopentenos, la transposición de Cope, la transposición de Claisen, la síntesis de indol Fischer, (2,3) reordenamientos sigmatrópicos, y el reordenamiento de bencidina), otros reordenamientos cíclicos (por ejemplo, la metátesis de alquenos, el di-N-metano y reordenamientos relacionados, y las reacciones Hofmann-Löffler y relacionadas), y reordenamientos no cíclicos (por ejemplo, cambios de hidruro, la transposición de Chapman, el reordenamiento Wallach, y reordenamientos dibtrópicos). Reacciones oxidativas y reductivas también se pueden realizar usando esquemas de síntesis de paso 1 y paso 2. Reacciones ejemplares pueden implicar, por ejemplo, la transferencia de electrones directa, transferencia de hidruro, transferencia de hidrógeno-átomo, formación de intermedios de éster, los mecanismos de desplazamiento, o mecanismos de adición-eliminación. Oxidaciones ejemplares incluyen, por ejemplo, eliminaciones de hidrógeno (por ejemplo, la aromatización de anillos de seis miembros, deshidrogenaciones que producen dobles enlaces carbono-carbono, la oxidación o deshidrogenación de alcoholes a aldehídos y cetonas, la oxidación de los fenoles y aminas aromáticas a quinonas, escisión oxidativa de cetonas, escisión oxidativa de aldehídos, escisión oxidativa de alcoholes, ozonólisis, la escisión oxidativa de dobles enlaces y anillos aromáticos, oxidación de cadenas laterales aromáticas, descarboxilación oxidativa, y bisdecarboxilación), las reacciones que implican el reemplazo de hidrógeno por oxígeno (por ejemplo, la oxidación de metileno a carbonilo, la oxidación de metileno para OH, CO₂R, o OR, oxidación de arilmetanos, la oxidación de éteres a ésteres carboxílicos y reacciones relacionadas, oxidación de hidrocarburos aromáticos a quinonas, la oxidación de aminas o compuestos nitro a aldehídos, cetonas, o dihaluros, oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos o ésteres de ácidos carboxílicos, la oxidación de alquenos a aldehídos o cetonas, la oxidación de aminas a compuestos y hidroxilaminas nitrosas, la oxidación de aminas primarias, oximas, azidas, los compuestos de isocianatos, o nitrosos, a compuestos nitro, la oxidación de tioles y otros compuestos de azufre a ácidos sulfónicos), reacciones en las que se añade oxígeno a las de los sustratos (por ejemplo, la oxidación de alquinos a alfa-dicetonas, oxidación de aminas terciarias a óxidos de amina, oxidación de tioésteres a sulfóxidos y sulfonas, y la oxidación de los ácidos carboxílicos para ácidos peroxi y reacciones de acoplamiento oxidativas (por ejemplo, el acoplamiento de carbanoinas que implican la dimerización de los éteres de enol sililo o de enolatos de litio, y la oxidación de los tioles a disulfuros).
- 50 **[0246]** Reacciones reductoras de ejemplo incluyen, por ejemplo, las reacciones que implican la sustitución de oxígeno por hidrógeno {por ejemplo, la reducción de carbonilo a metileno en aldehídos y cetonas, reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes, la reducción de amidas a aminas, reducción de ésteres carboxílicos de los éteres, de reducción de anhídridos cíclicos a lactonas y derivados de ácidos a alcoholes, la reducción de ésteres de ácidos carboxílicos a alcoholes, la reducción de ácidos carboxílicos y ésteres a alcanos, reducción completa de epóxidos, reducción de compuestos nitro a aminas, reducción de compuestos nitro a hidroxilaminas, la reducción de compuestos nitrosos y hidroxilaminas a las aminas, la reducción de oximas a aminas primarias o aziridinas, reducción de azidas a aminas primarias, la reducción de compuestos de nitrógeno, y reducción de haluros de sulfonilo y ácidos sulfónicos a tioles), la eliminación de oxígeno desde el sustrato de {por ejemplo, la reducción de óxidos de amina y compuestos azoxi, la reducción de sulfóxidos y sulfonas, la reducción de hidroperóxidos y peróxidos, y la reducción de compuestos nitro alifáticos a oximas o nitritos), reducciones que incluyen escisión {por ejemplo, de-alkilación de aminas y amidas, reducción de azo, azoxi, y compuestos hidrazo a aminas, y la reducción de disulfuros a tioles), reacciones reductoras de acoplamiento {por ejemplo, la reducción bimolecular de aldehídos y cetonas a 1,2-dioles, reducción bimolecular de aldehídos o cetonas a los alquenos, condensación aciloínica éster, la reducción de compuestos nitro a azoxi, y la reducción de compuestos nitro a azo), y reducciones en las que un sustrato orgánico es a la vez oxidado y reducido {por ejemplo, la reacción de Cannizzaro, la reacción Tishchenko, el reordenamiento Pummerer, y la reacción Willgerodt).

[0247] En una realización, un grupo reactivo puede comprender un átomo de nitrógeno tal como por ejemplo una amina, un isocianato, un isocianuro, una hidroxilamina, una hidrazina, un nitrilo, una amida, una lactama, una imina, un grupo azo, un grupo nitro, un grupo nitroso, un grupo amidina, un grupo guanidina, un carbamato, una azida, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en función del tipo de grupo reactivo.

5 En una realización, un grupo reactivo puede comprender un átomo de oxígeno, tal como por ejemplo un grupo hidroxilo, un éter, una cetona, un aldehído, un hemiacetal, un hemicetal, un acetal, un cetal, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un éster orto, un carbonato, un carbamato, una lactama, una lactona, una amina hidroxilo, que puede opcionalmente sustituirse por uno o más sustituyentes, dependiendo del tipo de grupo reactivo.

10 En una realización, un grupo reactivo puede comprender un átomo de azufre tal como por ejemplo un tiol, un disulfuro, un sulfuro, un sulfóxido, una amida sulfin, una sulfonamida, una sulfona, un sultama, una sultona, una tiocetona, un tioaldehído, un ditioacetal, un tioéster de ácido carboxílico, un tiocarbonato, un tiocarbamato, un isotiocianato, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en función del tipo de grupo reactivo.

15 En una realización, un grupo reactivo puede comprender un halógeno tal como por ejemplo flúor, cloro, bromo, yodo, por ejemplo cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, yoduro de alquilo, alquenciloruro, alquencilobromuro, alquenciloyoduro, alquiniolcloruro, alquiniolobromuro, alquinioloyoduro, fluoruro de arilo, cloruro de arilo, bromuro de arilo, yoduro de arilo, hetarilfluoruro, hetarilcloruro, hetarilbromuro, hetarilyoduro, carbonilofluoruro, carbonilo, carbonilobromuro, carboniloyoduro, sulfonilfluoruro, sulfonilcloruro, sulfonilbromuro, sulfoniloyoduro, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en función del tipo de grupo reactivo.

20 En una realización, un grupo reactivo puede comprender un átomo de carbono tal como por ejemplo un alqueno, una cetona insaturada alfa,beta, un aldehído insaturado alfa,beta, un éster de ácido carboxílico insaturado alfa,beta, una amida de ácido carboxílico insaturado alfa,beta, un sulfóxido insaturado alfa,beta, una sulfona insaturada alfa,beta, una sulfonamida insaturada alfa,beta, un cloruro de sulfonilo insaturado alfa,beta, un alqueno nitro, tal como un grupo nitro vinílico (nitroalqueno insaturado alfa,beta), un alquino, un areno, un hetareno, un nitrilo, una amida, una lactama, una imina, un grupo nitroalquilo, un grupo nitroarilo, un grupo amidina, un carbamato, una cetona, un aldehído, un hemiacetal, un hemicetal, un acetal, un cetal, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un ortoéster, un carbonato, un carbamato, una lactama, una lactona, una carbosulfona, un carbosultam, una carbosultona, una tiocetona, un tioaldehído, un ditioacetal, un tioéster de ácido carboxílico, un tiocarbonato, un tiocarbamato, un alquenciloruro, un bromuro de alquilo, un yoduro de alquilo, un alquenciloruro, un alquencilobromuro, un alquenciloyoduro, un alquiniolcloruro, un alquiniolobromuro, un alquinioloyoduro, fluoruro de arilo, un cloruro de arilo, un bromuro de arilo, un yoduro de arilo, un hetarilfluoruro, un hetarilcloruro, un hetarilbromuro, un hetarilyoduro, un carbonilofluoruro, un carbonilcloruro, un carbonilobromuro, un carboniloyoduro, un isocianato, un isotiocianato, un isocianuro, un grupo alquilfosfonio tal como por ejemplo cloruro de alquiltrifenilfosfonio, por ejemplo bromuro de alquiltrifenilfosfonio, por ejemplo yoduro de alquiltrifenilfosfonio, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en función del tipo de grupo reactivo.

[0248] Los grupos reactivos pueden también comprender otros grupos funcionales como se describe en Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Eds. A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W. Rees, Pergamon, Elsevier 1995 Volúmenes 1-6, que se incorporan aquí como referencia.

[0249] Un sitio reactivo químico puede comprender uno o más grupos reactivos para sitios reactivos químicos ejemplares que comprenden 1-10 grupos reactivos, por ejemplo un grupo reactivo, por ejemplo, dos grupos reactivos, por ejemplo tres grupos reactivos, por ejemplo cuatro grupos reactivos, por ejemplo cinco grupos reactivos.

Un reactivo puede comprender uno o más grupos reactivos por ejemplo reactivos que comprenden 1-10 grupos reactivos, por ejemplo un grupo reactivo, por ejemplo dos grupos reactivos, por ejemplo tres grupos reactivos, por ejemplo cuatro grupos reactivos, por ejemplo, cinco grupos reactivos.

[0250] En una realización, un reactivo comprende dos grupos reactivos, como por ejemplo una diamina, una aminocetona, un aminoalcohol, un aminotiol, un aminoácido, tal como por ejemplo aminoácido carboxílico, un éster de aminoácido tal como, por ejemplo y el aminoácido carboxílico éster, una amida de aminoácidos tales como por ejemplo una amida amino carboxílico, una cloroazina amino tal como por ejemplo una cloropiridina amino, por ejemplo cloropirimidina amino, un cloropiridazina amino, un cloropirazina amino, una fluoroazina amino tal como por ejemplo fluoropiridina amino, por ejemplo fluoropirimidina amino, una fluoropiridazina amino, una fluoropirazina amino, una diamina protegida por Fmoc, una aminocetona protegida por Fmoc, un aminoalcohol protegido por Fmoc, aminoácidos protegidos por Fmoc tal como por ejemplo aminoácido carboxílico protegido por Fmoc, un aminoácido éster protegido por Fmoc tal como por ejemplo éster de aminoácido carboxílico protegido por Fmoc, una amida de aminoácidos protegida por Fmoc tales como por ejemplo amida de aminoácido carboxílico protegida por Fmoc, un aminoisocianato protegido por Fmoc, una cloroazina amino protegida por Fmoc tal como por ejemplo cloropiridina amino protegida por Fmoc, por ejemplo cloropirimidina amino protegida por Fmoc, una cloropiridazina amino protegida por Fmoc, un amino cloropirazina protegido por Fmoc, un amino fluoroazina protegido por Fmoc tal como por ejemplo amino fluoropiridina protegido por Fmoc, por ejemplo fluoropirimidina amino protegido por Fmoc, un amino fluoropiridazina protegido por Fmoc, un amino fluoropirazina protegido por Fmoc, un aminosulfonilcloruro protegido por Fmoc, un aminoaldehído protegido por Fmoc, un aminoisocianato protegido por Fmoc, una diamina protegida por MSc, una aminocetona protegida por MSc, un aminoalcohol protegido por MSc, un aminoácido

protegido por MSc, un aminoácidos protegidos por MSc tal como por ejemplo aminoácido carboxílico protegido por MSc, un éster de aminoácido protegido por MSc tal como por ejemplo éster de aminoácido carboxílico protegido por MSc, un amida de aminoácidos protegido por MSc tales como, por ejemplo un aminoamida de ácido carboxílico protegida por MSc, un aminoisocianato protegido por MSc, un amino cloroazina protegido por MSc tal como por ejemplo amino cloropiridina protegido por MSc, por ejemplo amino cloropirimidina protegido por MSc, un amino cloropiridazina protegida por MSc, un amino cloropirazina protegido por MSc, un amino fluoroazina protegido por MSc tal como por ejemplo amino fluoropiridina protegido por MSc, por ejemplo amino fluoropirimidina protegido por MSc, un amino fluoropiridazina protegido por MSc, un amino fluoropirazina protegido por MSc, un aminosulfonilcloruro protegido por MSc, un aminoaldehído protegido por MSc, un aminoisocianato protegido por MSc, un 4-pentenoilo protegido por diamina, un 4-pentenoilo protegido por aminocetona, un 4-pentenoilo protegido por aminoalcohol, un 4-pentenoilo protegido por aminoácidos tal como por ejemplo 4-pentenoilo protegido por aminoácido carboxílico, un éster de aminoácido protegido por 4-pentenoilo tal como por ejemplo éster de aminoácido carboxílico protegido por 4-pentenoilo, un aminoácido de amida protegido por 4-pentenoilo tal como por ejemplo una amida de aminoácido carboxílico protegida por 4-pentenoilo, un aminoisocianato protegido por 4-pentenoilo, un amino cloroazina protegido por 4-pentenoilo tal como por ejemplo amino cloropiridina protegido por 4-pentenoilo, por ejemplo un amino cloropirimidina protegido por 4-pentenoilo, un amino cloropiridazina protegido por 4-pentenoilo, un amino cloropirazina protegido por 4-pentenoilo, un amino fluoroazina protegido por 4-pentenoilo tal como por ejemplo amino fluoropiridina, protegido por 4-pentenoilo por ejemplo amino fluoropirimidina protegido por 4-pentenoilo, un grupo amino fluoropiridazina protegido por 4-pentenoilo, un amino fluoropirazina protegido por 4-pentenoilo, un aminosulfonilcloruro protegido por 4-pentenoilo, un aminoaldehído protegido por 4-pentenoilo, un aminoisocianato protegido por 4-pentenoilo, una diamina protegida por Boc, una aminocetona protegida por Boc, un aminoalcohol protegido por Boc, aminoácidos protegidos por Boc de tales como, por ejemplo, aminoácido carboxílico protegido por Boc, un éster de aminoácido protegido por Boc tal como, por ejemplo, una Boc protegido éster de aminoácido carboxílico, un Boc protegida amida de aminoácidos tales como, por ejemplo, una amida de aminoácido carboxílico protegido por Boc, un aminoisocianato protegido por Boc, un amino cloroazina protegido por Boc tal como, por ejemplo, un amino cloropiridina protegido por Boc, por ejemplo, un amino cloropirimidina protegido por Boc, un amino cloropiridazina protegido por Boc, un amino cloropirazina protegido por Boc, un amino fluoroazina protegido por Boc tal como, por ejemplo, un amino fluoropiridina protegido por Boc, por ejemplo, un amino fluoropirimidina protegido por Boc, un amino fluoropiridazina protegido por Boc, un amino fluoropirazina protegido por Boc, una diamina protegida por o-Ns, una aminocetona protegida por o-Ns, un aminoalcohol protegido por o-Ns, aminoácidos protegidos por o-Ns tales como, por ejemplo, un aminoácido carboxílico protegido por o-Ns, un éster de aminoácido protegido por o-Ns tal como, por ejemplo, un éster de aminoácido carboxílico protegido por o-Ns, una amida de aminoácidos protegida por o-Ns tales como, por ejemplo, una amida de aminoácido carboxílico protegida por o-Ns, un aminoisocianato protegido por o-Ns, un amino cloroazina protegido por o-Ns tal como por ejemplo un amino cloropiridina protegida por o-Ns, por ejemplo, un amino cloropirimidina protegido por o-Ns, un amino cloropiridazina protegido por o-Ns, un amino cloropirazina protegido por o-Ns, un amino fluoroazina protegido por o-Ns, un amino fluoropiridina protegido por o-Ns, un amino fluoropiridazina protegido por o-Ns, un amino fluoropirazina protegido por o-Ns, una diamina protegida por p-Ns, una aminocetona protegida por p-Ns, un aminoalcohol protegido por p-Ns, aminoácido protegido por p-Ns tal como por ejemplo aminoácido carboxílico protegido por p-Ns, un éster de aminoácido protegido por p-Ns tal como, por ejemplo, un éster de aminoácido carboxílico protegido por p-Ns, una amida de aminoácidos protegida por p-Ns tales como, por ejemplo, una p amida de aminoácido carboxílico protegido por p-Ns, un aminoisocianato protegido por p-Ns, un amino cloroazina protegido por p-Ns tal como por ejemplo un amino cloropiridina protegido por p-Ns, por ejemplo un amino cloropirimidina protegido por p-Ns, un amino cloropiridazina protegido por p-Ns, un amino cloropirazina protegido por p-Ns, un amino fluoroazina protegido por p-Ns tales como por ejemplo amino fluoropiridina protegido por p-Ns, por ejemplo, un amino fluoropirimidina protegido por p-Ns, un amino fluoropiridazina protegido por p-Ns, un amino fluoropirazina protegido por p-Ns, una diamina protegida por alilo carbamato, una aminocetona protegida por alilo carbamato, un aminoalcohol protegido por carbamato de alilo, aminoácidos protegidos por carbamato de alilo tal como por ejemplo aminoácido carboxílico protegido por alilo carbamato, un éster de aminoácido protegido por alilo carbamato, tal como por ejemplo éster de aminoácido carboxílico protegido carbamato de alilo, una amida de aminoácidos protegida por alilo carbamato tales como por ejemplo amida de aminoácido carboxílico protegida por alilo carbamato, un aminoisocianato protegido por alilo carbamato, un amino cloroazina protegido por alilo carbamato tal como, por ejemplo, un amino cloropiridina protegido por alilo carbamato, por ejemplo amino cloropirimidina protegido por alilo carbamato, un amino cloropiridazina protegido por alilo carbamato, un amino cloropirazina protegido por alilo carbamato, un amino fluoroazina protegido por alilo carbamato tal como por ejemplo amino fluoropiridina protegido por alilo carbamato, por ejemplo amino fluoropirimidina protegido por alilo carbamato, un amino fluoropiridazina protegido por alilo carbamato, un amino fluoropirazina protegido por alilo carbamato, una diamina protegida por carbamato de bencilo, una aminocetona protegida por carbamato de bencilo, un aminoalcohol protegido por carbamato de bencilo, un aminoácido protegido por carbamato de bencilo tal como por ejemplo aminoácido carboxílico protegido por carbamato de bencilo, un éster de aminoácido protegido por carbamato de bencilo tal como por ejemplo éster de aminoácido carboxílico protegido por carbamato de bencilo, una amida de aminoácidos protegida por carbamato de bencilo tales como, por ejemplo, una amida de aminoácido carboxílico protegida por carbamato de bencilo, un aminoisocianato protegido por carbamato de bencilo, un amino cloroazina protegido por carbamato de bencilo tal como por ejemplo amino cloropiridina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo amino cloropirimidina protegido por carbamato de bencilo, un amino cloropiridazina protegido por carbamato de bencilo, un amino

cloropirazina protegido por carbamato de bencilo, un amino fluoroazina protegido por carbamato de bencilo tal como por ejemplo amino fluoropiridina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo amino fluoropirimidina protegido por carbamato de bencilo, un amino fluoropiridazina protegido por carbamato de bencilo, un amino fluoropirazina protegido por carbamato de bencilo, una aminofluorotriazina protegida por Fmoc tal como por ejemplo un aminofluoro-1,2,3-triazina protegido por Fmoc, por ejemplo, un aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por Fmoc, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por Fmoc, una aminoclorotriazina protegida por Fmoc tal como por ejemplo aminocloro-1,2,3-triazina protegido por Fmoc, por ejemplo, un aminocloro-1,2,4-triazina protegido por Fmoc, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por Fmoc, una aminofluorotriazina protegida por MSc tal como por ejemplo una aminoclorotriazina protegida por MSc aminofluoro-1,2,3-triazina, por ejemplo aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por MSc, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por MSc, tal como por ejemplo, un aminocloro-1,2,3-triazina protegido por MSc, por ejemplo aminocloro-1,2,4-triazina protegido por MSc, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por MSc, una aminofluorotriazina protegida por o-Ns tal como por ejemplo un aminofluoro-1,2,3-triazina protegido por o-Ns, por ejemplo, aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por o-Ns, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por o-Ns, una aminoclorotriazina protegida por o-Ns tal como por ejemplo aminocloro-1,2,3-triazina protegido por o-Ns, por ejemplo, un aminocloro-1,2,4-triazina protegido por o-Ns, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por o-Ns, una aminofluorotriazina protegida por p-Ns tal como por ejemplo aminofluoro-1,2,3-triazina protegido por p-Ns, por ejemplo aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por p-Ns, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por p-Ns, una aminoclorotriazina protegida por p-Ns tal como por ejemplo aminocloro-1,2,3-triazina protegido por p-Ns, por ejemplo, un aminocloro-1,2,4-triazina protegido por p-Ns, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por p-Ns, una aminofluorotriazina protegida por carbamato de alilo, tales como por ejemplo aminofluoro-1,2,3-triazina protegido por carbamato de alilo, por ejemplo aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por carbamato de alilo, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por carbamato de alilo, una aminoclorotriazina protegida por carbamato de alilo como por ejemplo un aminocloro-1,2,3-triazina protegido por carbamato de alilo, por ejemplo aminocloro-1,2,4-triazina protegido por carbamato de alilo, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por carbamato de alilo, una aminofluorotriazina protegida por carbamato de bencilo tal como por ejemplo aminofluoro-1,2,3-triazina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo, un aminofluoro-1,2,4-triazina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo aminofluoro-1,3,5-triazina protegido por carbamato de bencilo, una aminoclorotriazina protegida por carbamato de bencilo tal como por ejemplo aminocloro-1,2,3-triazina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo, un aminocloro-1,2,4-triazina protegido por carbamato de bencilo, por ejemplo aminocloro-1,3,5-triazina protegido por carbamato de bencilo, en donde dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos de protección de amino como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butílico, éster de 2,2,2-tricloroetano, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster de o-nitrobencilo, éster de metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede opcionalmente ser enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

[0251] En una realización adicional, un reactivo comprende dos grupos reactivos, como por ejemplo mercaptoaldehído, un hidroxialdehído, un ácido carboxílico de formilalquilo, un ácido carboxílico de arilo formilo, un ácido carboxílico de formilo hetarilo, un ácido carboxílico de alquilarilo de formilo, un ácido carboxílico de hetarilalquilo de formilo, un éster de ácido carboxílico de formilalquilo, un éster de ácido carboxílico de arilo de formilo, un éster de ácido carboxílico formilo hetarilo, un éster de ácido carboxílico formilo alquilarilo, un éster de ácido carboxílico formilo alquilhetarilo, un éster de ácido carboxílico formilo arilalquilo, un éster de ácido carboxílico formilo hetarilalquilo, un cloruro de formilalquilo sulfonilo, un cloruro de sulfonilo formilo arilo, un cloruro de sulfonilo formilo hetarilo, un cloruro de sulfonilo formilo alquilarilo, un cloruro de sulfonilo formilo alquilhetarilo, un cloruro de sulfonilo formilo arilalquilo, un cloruro de sulfonilo formilo hetarilalquilo, un isocianato formilalquilo, un isocianato de arilo formilo, un isocianato hetarilo formilo, un isocianato formilo alquilarilo, un isocianato alquilhetarilo formilo, un isocianato formilo arilalquilo, un isocianato formilo hetarilalquilo, un isocianuro formilalquilo, un isocianuro formilo arilo, un isocianuro formilo hetarilo, un isocianuro formilo alquilarilo, un isocianuro formilo alquilhetarilo, un isocianuro formilo arilalquilo, un isocianuro hetarilalquilo formilo, una cloroazina formilo tal como por ejemplo cloropiridina formilo, por ejemplo, una cloropirimidina formilo, una cloropiridazina formilo, una cloropirazina formilo, una fluoroazina formilo tal como por ejemplo fluoropiridina formilo, por ejemplo, una fluoropirimidina formilo, una fluoropiridazina formilo, una fluoropirazina formilo, una fluorotriazina formilo, una formilclorotriazina, en que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos de protección, tales como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butílico, éster de 2,2,2-tricloroetano, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster de o-nitrobencilo, éster de metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

[0252] En una realización adicional, un reactivo comprende dos grupos reactivos, como por ejemplo ácido

dicarboxílico, un ácido carboxílico alcoxycarbonilalquilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo arilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo hetarilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo alquilarilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo alquilhetarilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo arilalquilo, un ácido carboxílico alcoxycarbonilo hetarilalquilo, un cloruro de carboxialquilo sulfonilo, un cloruro de arilo sulfonilo carboxi, un cloruro hetarilo sulfonilo carboxi, un cloruro de sulfonilo alquilarilo carboxi, un cloruro de sulfonilo alquilhetarilo carboxi, un cloruro de sulfonilo arilalquilo carboxi, un cloruro de sulfonilo hetarilalquilo carboxi, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilalquilo, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilo arilo, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilo alquilarilo, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilo alquilhetarilo, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilo arilalquilo, un cloruro de sulfonilo alcoxycarbonilo hetarilalquilo, un isocianato alcoxycarbonilalquilo, un isocianato alcoxycarbonilo arilo, un hetarilo isocianato alcoxycarbonilo, un isocianato alcoxycarbonilo alquilarilo, un isocianato alcoxycarbonilo alquilhetarilo, un isocianato alcoxycarbonilo arilalquilo, un isocianato alcoxycarbonilo hetarilalquilo, un cloroazina alcoxycarbonilo tal como por ejemplo cloropiridina alcoxycarbonilo, por ejemplo cloropirimidina alcoxycarbonilo, una cloropiridazina alcoxycarbonilo, una cloropirazina alcoxycarbonilo, una fluoroazina alcoxycarbonilo tal como por ejemplo fluoropiridina alcoxycarbonilo, por ejemplo una fluoropirimidina alcoxycarbonilo, una fluoropiridazina alcoxycarbonilo, una fluoropirazina alcoxycarbonilo, una fluorotriazina alcoxycarbonilo, una alcoxycarbonilclorotriazina, una cloroazina carboxycarbonilo tales como por ejemplo ropiridina carboxycarbonilo cloruros, por ejemplo cloropirimidina carboxycarbonilo, una cloropiridazina carboxycarbonilo, una cloropirazina carboxycarbonilo, una fluoroazina carboxycarbonilo tal como por ejemplo fluoropiridina carboxycarbonilo, por ejemplo una fluoropirimidina carboxycarbonilo, una fluoropiridazina carboxycarbonilo, una fluoropirazina carboxycarbonilo, una fluorotriazina carboxycarbonilo, una carboxycarbonilclorotriazina, una cloroazina clorosulfonilo tal como por ejemplo cloropiridina clorosulfonilo, por ejemplo cloropirimidina clorosulfonilo, una cloropiridazina clorosulfonilo, una cloropirazina de clorosulfonilo, una fluoroazina clorosulfonilo tal como por ejemplo fluoropiridina clorosulfonilo, por ejemplo una fluoropirimidina de clorosulfonilo, un fluoropiridazina clorosulfonilo, una fluoropirazina clorosulfonilo, una fluorotriazina de clorosulfonilo, una clorosulfonilclorotriazina, una dihaloazina tal como por ejemplo dihalopiridina, por ejemplo dihalopirimidina, una dihalopiridazina, una pirazina dihalo, una dihalotriazina, una dihalotriazina tal como por ejemplo dihalo-1,2,3-triazina, por ejemplo dihalo-1,2,4-triazina, por ejemplo dihalo-1,3,5-triazina, una dicloroazina tal como por ejemplo dicloropiridina, por ejemplo, una dicloropirimidina, una dicloropiridazina, una dicloropirazina, una diclorotriazina, una diclorotriazina tal como por ejemplo dicloro-1,2,3-triazina, por ejemplo dicloro-1,2,4-triazina, por ejemplo dicloro-1,3,5-triazina, una difluoroazina tal como por ejemplo difluoropiridina, por ejemplo difluoropirimidina, una difluoropiridazina, una difluoropirazina, una difluorotriazina, una difluorotriazina tal como por ejemplo difluoro-1,2,3-triazina, para ejemplo una difluoro-1,2,4-triazina, por ejemplo difluoro-1,3,5-triazina, una clorofluoroazina tal como por ejemplo clorofluoropiridina, por ejemplo clorofluoropirimidina, una clorofluoropiridazina, una clorofluoropirazina, una clorofluorotriazina, una clorofluorotriazina tal como por ejemplo clorofluorocarbono-1,2,3-triazina, por ejemplo clorofluoro-1,2,4-triazina, por ejemplo clorofluoro-1,3,5-triazina, en donde dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por otros grupos de protección, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster metilsulfonietilo, éster bencílico, éster bencílico p-metoxi, éster o-nitrobencilo, en el que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección, tales como, por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster bencílico, éster bencílico p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfonietilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

[0253] En una realización adicional, un reactivo comprende dos grupos reactivos, como por ejemplo un aldehído insaturado alfa, beta, un cloruro de sulfonilo insaturado alfa,beta, un ácido carboxílico insaturado alfa,beta, un éster carboxílico insaturado alfa,beta, un isocianato insaturado alfa,beta, una cetona insaturada alfa,beta, en la que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos de protección de amino, tales como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster bencílico, éster bencílico p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfonietilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído opcionalmente pueden enmascararse como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en que tales reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

[0254] En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como, por ejemplo, una triamina, un ácido carboxílico diamino, un ácido dicarboxílico amino, un ácido tricarboxílico, en el que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección tal como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster bencílico, éster bencílico p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfonietilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más

sustituyentes.

5 **[0255]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo trihalotriazina por ejemplo triclorotriazina, trifluorotriazina, diclorofluorotriazina, difluoroclorotriazina, como por ejemplo dihaloazinas formilo, dihaloazinas carboxi, dihaloazinas clorosulfonilo, dihaloazinas isocianato, dihaloazinas aminoácidos, trihaloaziniloazina, dihaloazinilohaloazina, en el que dichos grupos reactivos pueden estar
10 opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección, tales como, por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, p-metoxi éster de bencilo, o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede ser opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

15 **[0256]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo, un aldehído diamino, un dialdehído amino, un trialdehído, en el que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección, como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la
20 protección de ácido carboxílico tal como éster de metilo, éster de etilo, éster de t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

25 **[0257]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo un ácido carboxílico diformilo, un ácido dicarboxílico formilo, un aminoácido carboxílico formilo, donde tales grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección tales como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la
30 protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído opcionalmente puede ser enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

35 **[0258]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo un aminoaldehído insaturado alfa,beta, un cloruro de aminosulfonilo insaturado alfa,beta, un ácido aminocarboxílico insaturado alfa,beta, un éster aminocarboxílico insaturado alfa,beta, un aminoisocianato insaturado alfa,beta, una aminocetona insaturada alfa,beta, una amida de ácido aminocarboxílico insaturado alfa,beta, un aminosulfóxido insaturado alfa,beta, una aminosulfona insaturada alfa,beta, una aminosulfonamida insaturada alfa,beta, un aminosulfonilcloruro insaturado alfa,beta, un aminoalqueno nitro, tales como que comprende un grupo nitro vinílico (nitroaminoalqueno insaturado alfa,beta), un formilaldehído insaturado alfa,beta, un cloruro de formilsulfonilo insaturado alfa, beta, un ácido formilcarboxílico insaturado alfa,beta, un éster de ácido formilcarboxílico insaturado alfa,beta, un formilisocianato insaturado alfa,beta, una formilcetona insaturada alfa,beta, una amida de ácido carboxílico de formilo insaturado alfa,beta, un formilsulfóxido insaturado alfa,beta, una formilsulfona insaturada alfa,beta, una formilsulfonamide insaturada alfa,beta, un formilsulfonilcloruro insaturado alfa,beta, un formilalqueno nitro, que comprende un grupo nitro vinílico (nitroformilalqueno insaturado alfa,beta), en el que dichos grupos reactivos pueden opcionalmente ser protegidos por grupos de protección, por grupos de protección de ejemplo amino, tales como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído opcionalmente puede estar enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

50 **[0259]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo un carboxialdehído insaturado alfa,beta, un cloruro de carboxisulfonilo insaturado alfa,beta, un ácido carboxicarboxílico insaturado alfa,beta, un éster de ácido carboxicarboxílico insaturado alfa,beta, un carboxiisocianato insaturado alfa,beta, una carboxicetona insaturada alfa,beta, en la que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por grupos de protección de ejemplo amino, tales como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico, éster t-butílico, 2,2,2-tricloroetano éster roetilo, éster bencilico, éster p-metoxi bencilico, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído
65

tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

5 **[0260]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo un alcóxicarbonilaldehído insaturado alfa,beta, un cloruro de alcóxicarbonilosulfonilo insaturado alfa,beta, un ácido alcóxicarbonilcarboxílico insaturado alfa,beta, un éster de ácido alcóxicarbonilcarboxílico insaturado alfa,beta, un alcóxicarbonilisocianato insaturado alfa,beta, una alcóxicarbonilacetona insaturada alfa,beta, en la que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos de protección de amino como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster metílico, éster etílico éster de, t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster de metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

15 **[0261]** En una realización adicional, un reactante comprende tres grupos reactivos, tales como por ejemplo un formilaldehído insaturado alfa,beta, un cloruro de formilsulfonilo insaturado alfa,beta, un ácido formilcarboxílico insaturado alfa,beta, un éster de ácido formilcarboxílico insaturado alfa,beta, un formilisocianato insaturado alfa,beta, una formilcetona insaturada alfa,beta, en la que dichos grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos por grupos de protección, por ejemplo grupos amino de protección, como por ejemplo Fmoc, por ejemplo MSc, por ejemplo Boc, por ejemplo 4-pentenoilo, por ejemplo o-Ns, por ejemplo p-Ns, por ejemplo carbamato de alilo, por ejemplo carbamato de bencilo y una combinación de los mismos, por ejemplo la protección de ácido carboxílico tal como éster de metilo, éster de etilo, éster de t-butilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de bencilo, éster de bencilo p-metoxi, éster o-nitrobencilo, éster metilsulfoniletilo, por ejemplo la protección de aldehído tal como un acetal o el aldehído puede estar opcionalmente enmascarado como un 1,2-diol y una combinación de los mismos, en el que dichos reactivos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

20 **[0262]** Otras reacciones de grupo reactivo se ilustran en el presente documento a continuación. Las ilustraciones no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

La sustitución nucleófila usando la activación de electrófilos

A. Bloques de construcción de monómero acilantes (reactivos)- principio

35

[0263]

40



45

X = O, S Nu = Nucleófilos de oxígeno, nitrógeno, sulfuro y carbono

50

B. Acilación

[0264] Formación de amida por reacción de aminas con ésteres activados

55



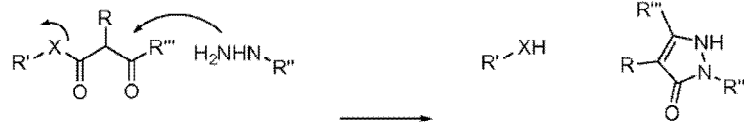
60

C. Acilación

[0265] Formación de pirazolona por reacción de hidrazinas con alfa-cetoésteres

65

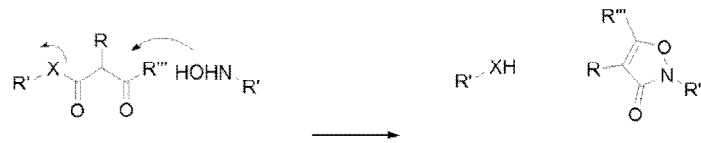
5



10 D. Acilación

[0266] Formación de isoxazolona por reacción de hidroxilaminas con alfa-cetoésteres

15



20 E. Acilación

[0267] Formación de pirimidina mediante la reacción de las tioureas con alfa-cetoésteres

25



30

F. Acilación

[0268] Formación de pirimidina mediante la reacción de ureas con malonatos

40



45 G. Acilación

[0269] Formación de cumarina o quinolinon por una reacción de Heck, seguido de una sustitución nucleófila

50



55

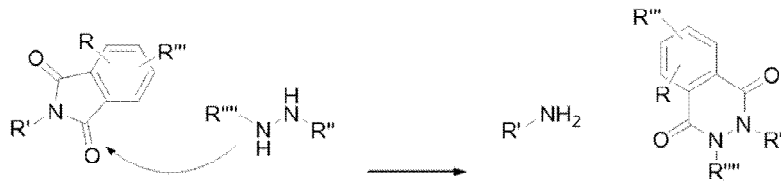
X = O, S

X' = Halógeno, OTf, OMs

Z = O, NH

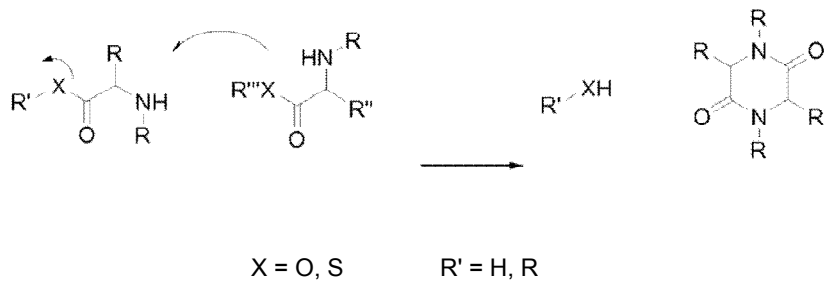
60 H. Acilación

[0270] Formación de ftalhidrazida por reacción de hidrazinas y ftalimidas



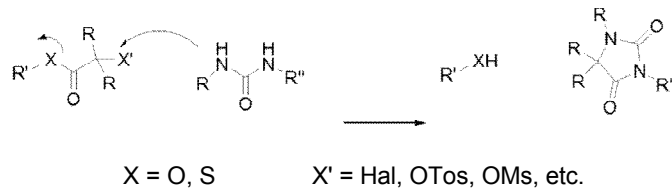
I. Acilación

[0271] Formación de dicetopiperazina por reacción de ésteres de aminoácidos



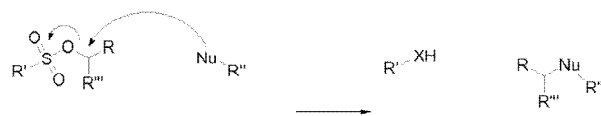
J. Acilación

[0272] Formación de hidantoína por reacción de urea y ésteres sustituidos por α



K. Bloques de construcción de monómero alquilantes (reactivos) - principio

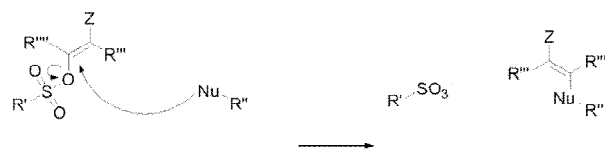
[0273] Compuestos alquilados por reacción de los sulfonatos con nucleófilos



Nu = Nucleófilos de oxígeno, nitrógeno, sulfuro y carbono

L. Bloques de construcción de monómero vinilante (reactivos) - principio

[0274]

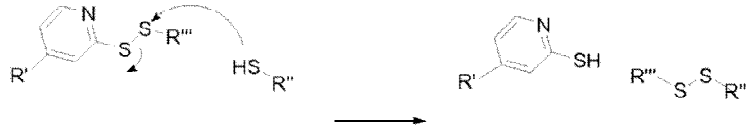


$Z = \text{CN}, \text{COOR}, \text{COR}, \text{NO}_2, \text{SO}_2\text{R}, \text{S(=O)R}, \text{SO}_2\text{NR}_2, \text{F}$
 Nu = Nucleófilos de oxígeno, nitrógeno, sulfuro y carbono

M. Electrófilos de heteroátomo

[0275] Formación de disulfuro por reacción de disulfuro de piridilo con mercaptanos

5

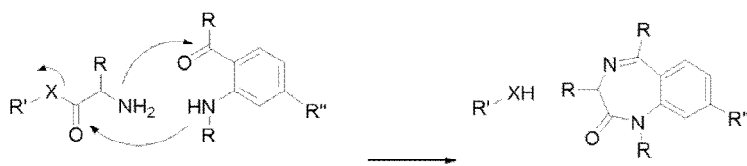


10

N. Acilación

[0276] Formación de benzodiazepinona por reacción de ésteres de aminoácidos y cetonas de amino

15



20

X = O, S

25

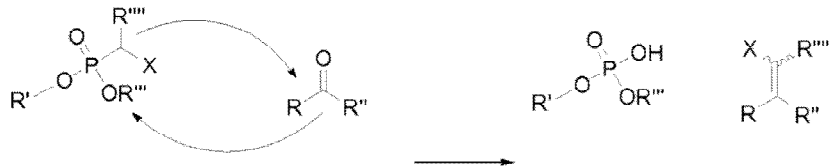
Adición de enlaces múltiples de carbono-hetero:

O. Reactivos Wittig/Horner-Wittig-Emmons

30

[0277] Formación de alqueno Sustituido por reacción de fosfonatos con aldehídos o cetonas

35



40

X = EWG

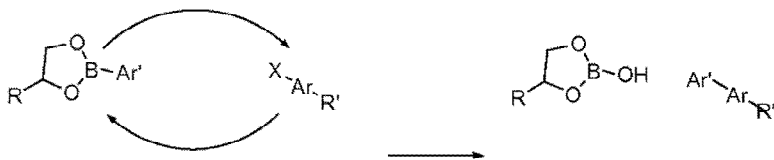
Reacciones catalizadas por metal de transición

P. Arilación

45

[0278] Formación de biarilo por la reacción de boronatos con arilos o heteroarilos

50



55

X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

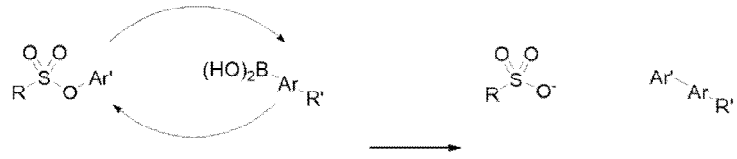
60

Q. Arilación

[0279] Formación de biarilo por la reacción de boronatos con arilos o heteroarilos

65

5

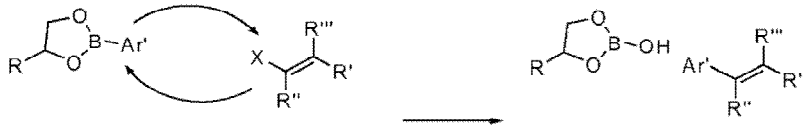


10

R. Arilación

[0280] Formación de vinilareno por la reacción de alquenos con arilos o heteroarilos

15



20

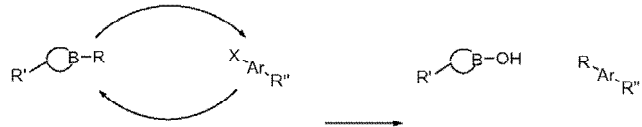
X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

25

S. Alquilación

[0281] La alquilación de arenos/hetarenos por la reacción con boronatos de alquilo

30



35

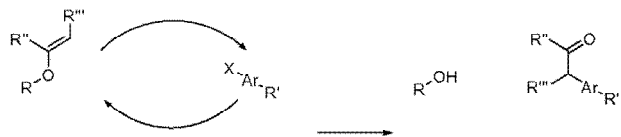
X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

40

T. Alquilación

[0282] La alquilación de arenos/hetarenos por reacción con éteres enólicos

45



50

X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

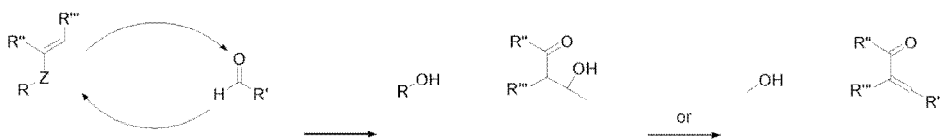
Sustitución nucleófila usando la activación de nucleófilos

55

U. Condensaciones

[0283] La alquilación de aldehídos con enoléteres o enaminas

60



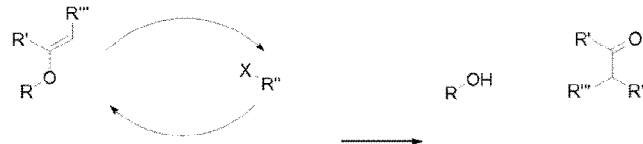
65

Z = NR, O; X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

V. Alquilación

[0284] La alquilación de haluros alifáticos o tosilatos con enoléteres o enaminas

5



10

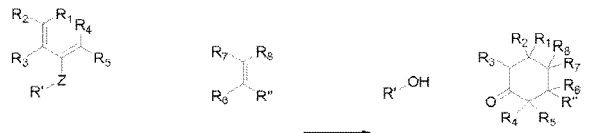
X = Halógeno, OMs, OTf, OTos, etc.

15 Cicloadiciones

W. [2 + 4] cicloadiciones

[0285]

20



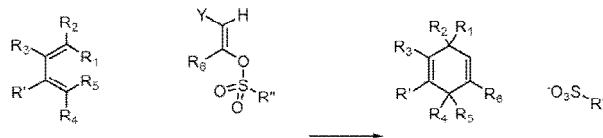
25

Z = O, NR

30 X. [2 + 4] Cicloadiciones

[0286]

35

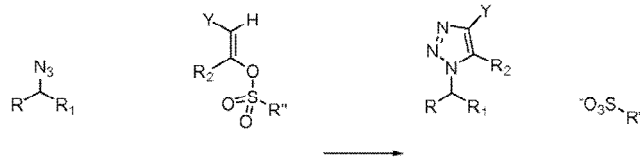


40

Y. [3 + 2] cicloadiciones

[0287]

45



50

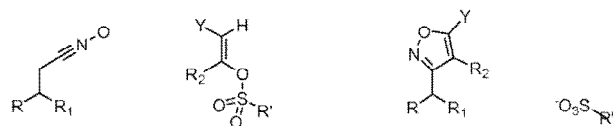
Y, CN, COOR, COR, NO₂, SO₂R, S(=O)R, SO₂NR₂, F

55

Z. [3 + 2] Cicloadiciones

[0288]

60



65

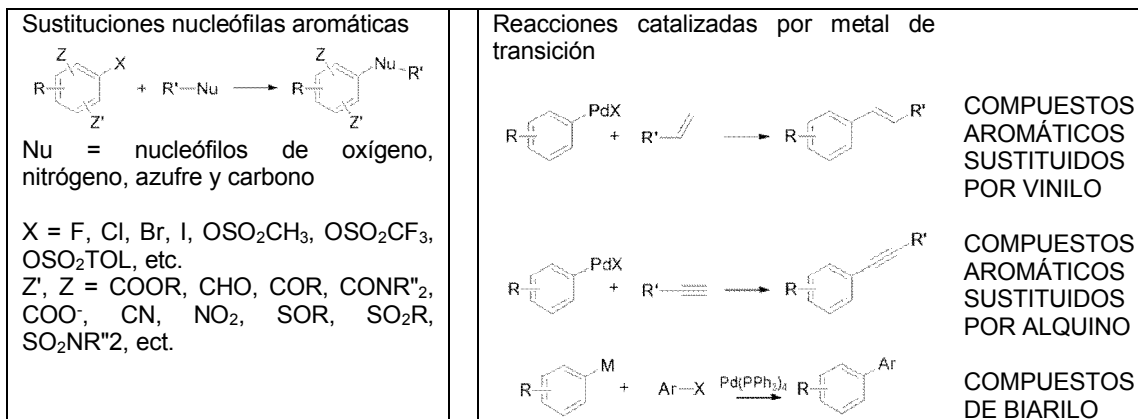
Y, CN, COOR, COR, NO₂, SO₂R, S(=O)R, SO₂NR₂, F

[0289] La síntesis de la molécula puede implicar una o más de las reacciones ilustradas a continuación.

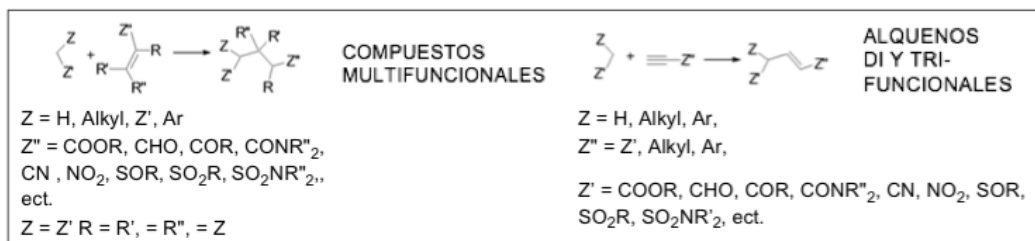
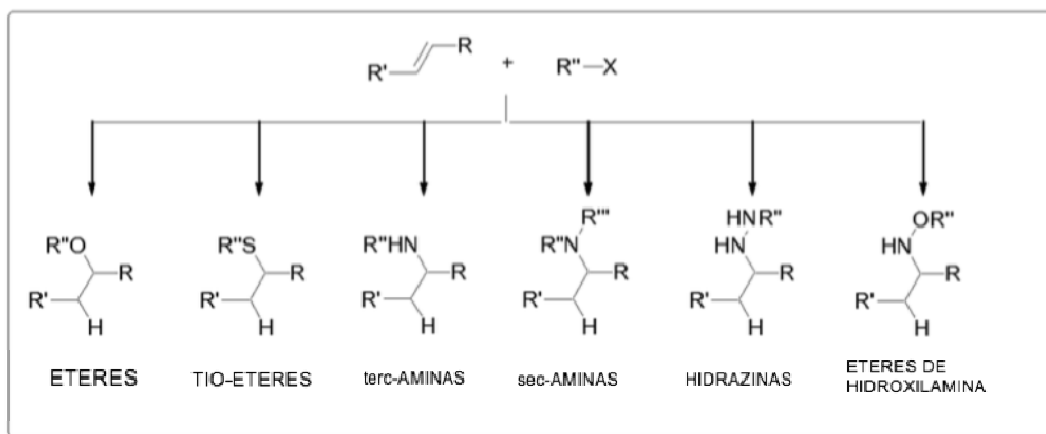
[0290] Ejemplos de reacciones de sustitución nucleófila que participan en una o más etapas de síntesis de molécula.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

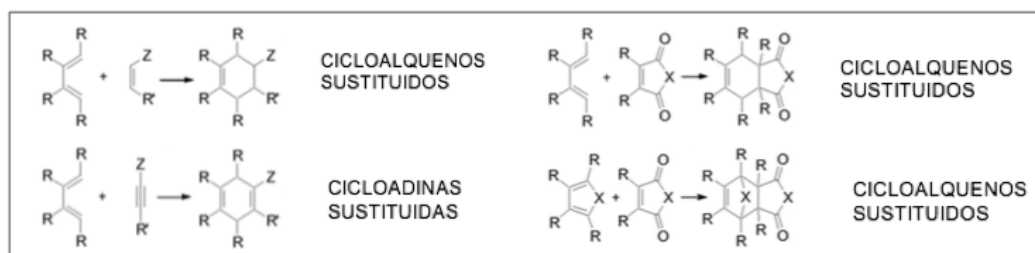
$RX + R'-O \rightarrow R-O-R'$ $R-X + R'-S \rightarrow R-S-R'$	ETERES TIOETERES	TIOAMIDAS
$R-X + R'-NH_2 \rightarrow R-NH-R'$ $R-X + R'-N(R)-R' \rightarrow R-N(R)-R'$	sec-AMINAS terc-AMINAS	AMIDAS
$O \text{ (alcohol)} + R'-O \rightarrow R'-O-R$ $O \text{ (alcohol)} + R'-S \rightarrow R'-S-R$	b-HIDROXIETER b-HIDROXI TIOETERES	TIOAMIDAS OXIMAS
$O \text{ (alcohol)} + R'-NH_2 \rightarrow R'-NH-R$ $R-N(R)-R' + R'-O \rightarrow R'-O-N(R)-R'$	b-HIDROXI AMINAS b-AMINOETERES	SULFONAMIDAS
$R \text{ (alcohol)} + R'-O \rightarrow R'-O-R$ $R \text{ (alcohol)} + R'-NH_2 \rightarrow R'-NH-R$	AMIDAS	COMPUESTOS DI Y TRIFUNCIONALES
$R \text{ (alcohol)} + R'-S \rightarrow R'-S-R$	AMIDAS	COMPUESTOS DI Y TRIFUNCIONALES
$Z, Z' = COOR, CHO, COR, CONR^2, COO^-, NO_2, NOR, SO_2R, SO_2NR^2, CN, \text{ect.}$		



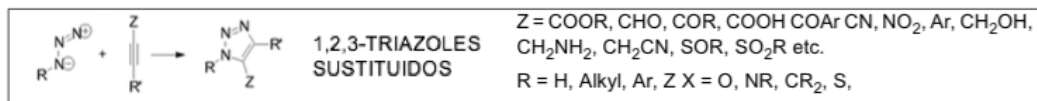
[0291] Adición a múltiples enlaces carbono-carbono



[0292] Cicloadición a múltiples límites



5



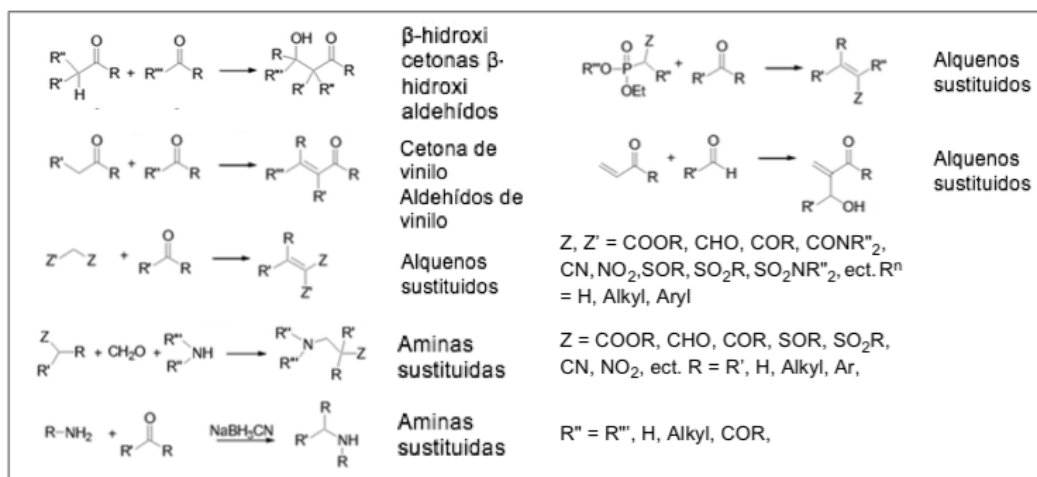
[0293] Adición a enlaces múltiples de carbono-hetero

10

15

20

25



30

[0294] En las reacciones químicas ilustradas anteriormente, R, R', R'', R''', R'''' , R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, respectivamente, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

hidruro,

35

alquilo sustituido y no sustituido, haloalquilo sustituido y no sustituido, hidroxi-alquilo sustituido y no sustituido, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido,

alqueno sustituido y no sustituido,

40

halo,

alcoxi alcoxialquilo sustituido y no sustituido sustituido y no sustituido, haloalcoxi sustituido y no sustituido, haloalcoxialquilo sustituido y no sustituido,

45

arilo sustituido y no sustituido,

heterocíclico sustituido y no sustituido,

heteroarilo sustituido y no sustituido,

50

sulfonilo, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido, arilsulfonilo sustituido y no sustituido, sulfamilo, sulfonamido, aminosulfonilo, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido,

55

carboxi, carboxialquilo sustituido y no sustituido,

carbonilo, alquilcarbonilo sustituido y no sustituido, alquilcarbonialquilo sustituido y no sustituido,

60

alcoxicarbonilo sustituido y no sustituido, alcoxicarbonialquilo sustituido y no sustituido,

65

aminocarbonilo, aminocarbonialquilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-

arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, amino-carbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-cicloalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, aminoalquilo sustituido y no sustituido,

5 alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,

amidino,

cianoamidino,

10 heterocicloalquilo sustituido y no sustituido,

aralquilo sustituido y no sustituido,

15 cicloalquilo sustituido y no sustituido,

cicloalquenilo sustituido y no sustituido,

alquiltio sustituido y no sustituido,

20 alquilsulfinilo sustituido y no sustituido,

N-alquilamino sustituido y no sustituido, N,N-dialquilamino sustituido y no sustituido,

25 arilamino sustituido y no sustituido, aralquilamino sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilamino sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilamino sustituido y no sustituido, N-arilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-aralquilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,

acilo, acilamino,

30

ariltio sustituido y no sustituido, aralquiltio sustituido y no sustituido,

ariloxi sustituido y no sustituido, aralcoxi sustituido y no sustituido,

35 haloaralquilo sustituido y no sustituido,

carboxihaloalquilo sustituido y no sustituido,

40 alcoxicarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, aminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, alquilaminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido,

alcoxicarbonilocyanoalquenilo sustituido y no sustituido,

45 carboxialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

aralcoxicarboniloalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

cicloalquilalquilo sustituido y no sustituido, y

50 aralquenilo sustituido y no sustituido.

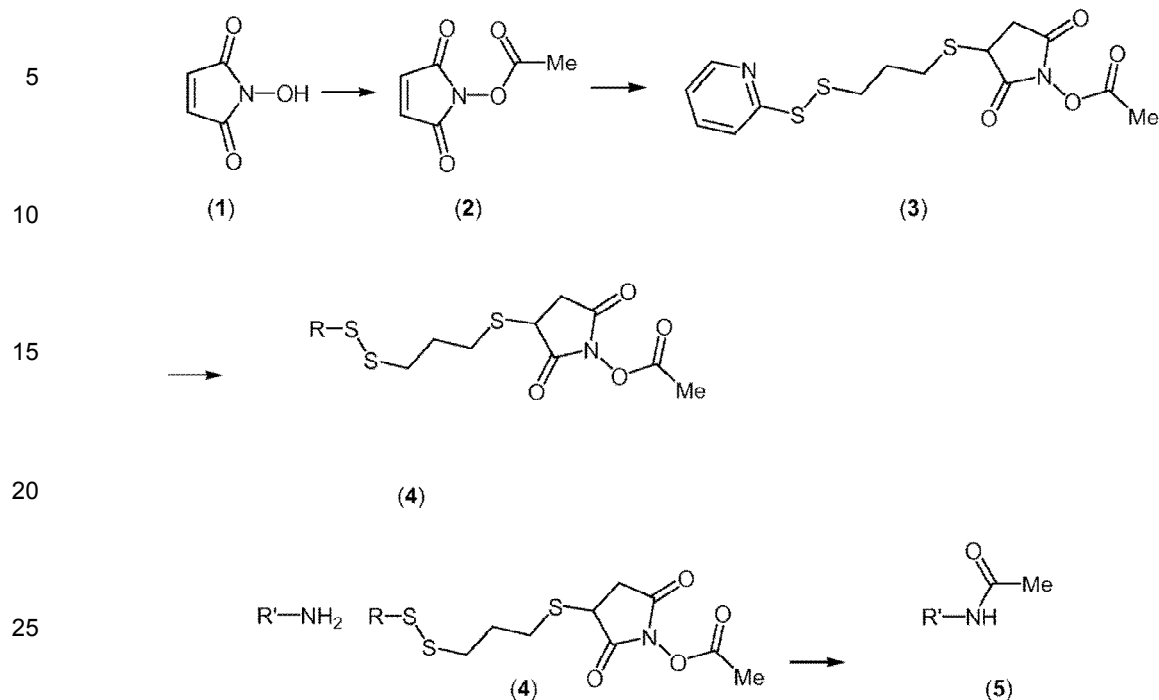
[0295] Otros esquemas de reacción de acuerdo con la presente invención se describen en el presente documento a continuación.

55 A. Reacciones de acilación

Ruta general a la formación de reactivos de acilación y el uso de los siguientes:

60 **[0296]**

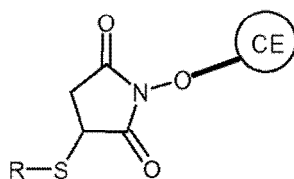
65



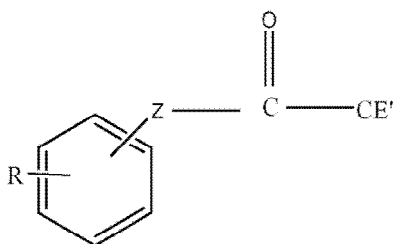
[0297] *N*-hidroximaleimida (1) puede acilarse mediante el uso de un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de acetilo o alternativamente acilado en, por ejemplo THF por el uso de dicitohexilcarbodiimida o diisopropilcarbodiimida y ácido por ejemplo ácido acético. El intermedio se puede someter a la adición de Michael por el uso de un exceso de 1,3-propanoditiol, seguido de reacción con disulfuro de 4,4'-dipiridilo o disulfuro de 2,2'-dipiridilo. Este intermedio (3) a continuación, puede ser cargado en un oligonucleótido que lleva un mango tiol para generar el reactivo (4). Obviamente, el intermedio (2) puede estar unido al oligonucleótido usando otro enlace que el enlace disulfuro, tal como un enlace amida y puede ser distanciado del oligonucleótido usando una variedad de espaciadores *N*-hidroximaleimida.

[0298] El reactivo (4) puede hacerse reaccionar con un oligonucleótido identificador que comprende un grupo amina destinatario, por ejemplo, siguiendo el procedimiento: El reactivo (4) (1 nmol) se mezcla con un amino-oligonucleótido (1 nmol) en tampón HEPES (20 μ L de 100 mM de HEPES y solución de 1 M NaCl, pH = 7,5) y agua (39 μ L). Los oligonucleótidos se reasociaron juntos por calentamiento a 50°C y enfriamiento (2°C/segundo) a 30°C. Después, la mezcla se deja o/n a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo), para producir el producto (5).

[0299] En términos más generales, los reactivos indicados a continuación son capaces de transferir una entidad química (CE) a un grupo nucleófilo receptor, típicamente un grupo amina. La línea horizontal inferior negrita ilustra el reactivo y la línea vertical ilustra un espaciador. El anillo de *N*-hidroxisuccinimida sustituido (NHS) de 5 miembros sirve como un activador, es decir, se forma un enlace lábil entre el átomo de oxígeno conectado al anillo de NHS y la entidad química. El enlace lábil se puede escindir por un grupo nucleófilo, por ejemplo, colocado en un andamio.



[0300] Otro reactivo que puede formar un enlace amida es



15 **[0301]** R puede estar ausente o NO₂, CF₃, halógeno, preferiblemente Cl, Br, o I, y Z puede ser S o O. Este tipo de reactivo se describe en la solicitud de patente danesa PA 2002 0951 y la solicitud de patente provisional presentada el 20 de diciembre de 2002 con el título "A reactant capable of transferring a functional entity to a recipient reactive group". El contenido de ambas solicitudes de patente se incorporan en este documento en su totalidad por referencia.

20 **[0302]** Un grupo nucleófilo puede escindir el enlace entre Z y el grupo carbonilo transfiriendo así la entidad química (C=O)-CE' a dicho grupo nucleófilo.

25 **[0303].** CE y CE' se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

hidruro,

30 alquilo sustituido y no sustituido, haloalquilo sustituido y no sustituido, hidroxialquilo sustituido y no sustituido, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido,

alqueno sustituido y no sustituido,

halo,

35 alcoxi alcoxialquilo sustituido y no sustituido sustituido y no sustituido, haloalcoxi sustituido y no sustituido, haloalcoxialquilo sustituido y no sustituido,

arilo sustituido y no sustituido, heterocíclico sustituido y no sustituido, heteroarilo sustituido y no sustituido,

40 sulfonilo, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido, arilsulfonilo sustituido y no sustituido, sulfamilo, sulfonamidilo, aminosulfonilo, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido,

45 carboxi, carboxialquilo sustituido y no sustituido,

carbonilo, alquilcarbonilo sustituido y no sustituido, alquilcarbonilalquilo sustituido y no sustituido,

alcoxicarbonilo sustituido y no sustituido, alcoxicarbonilalquilo sustituido y no sustituido,

50 aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, amino-carbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-cicloalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

aminoalquilo sustituido y no sustituido, alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,

60 amidino,

cianoamidino,

heterocicloalquilo sustituido y no sustituido,

65 aralquilo sustituido y no sustituido,

cicloalquilo sustituido y no sustituido,

cicloalquenilo sustituido y no sustituido,

5 alquiltio sustituido y no sustituido,

alquilsulfinilo sustituido y no sustituido,

10 N-alquilamino sustituido y no sustituido, N,N-dialquilamino sustituido y no sustituido,

arilamino sustituido y no sustituido, aralquilamino sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilamino sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilamino sustituido y no sustituido, N-arilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-aralquilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,

15 acilo, acilamino,

ariltio sustituido y no sustituido, aralquiltio sustituido y no sustituido,

20 ariloxi sustituido y no sustituido, aralcoxi sustituido y no sustituido,

haloaralquilo sustituido y no sustituido,

25 carboxihaloalquilo sustituido y no sustituido,

alcoxicarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, aminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, alquilaminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido,

30 alcoxicarbonilocianoalquenilo sustituido y no sustituido,

carboxialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

aralcoxicarbonilalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

35 cicloalquilalquilo sustituido y no sustituido, y

aralquenilo sustituido y no sustituido.

B. Alquilación

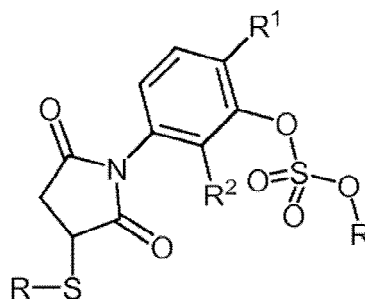
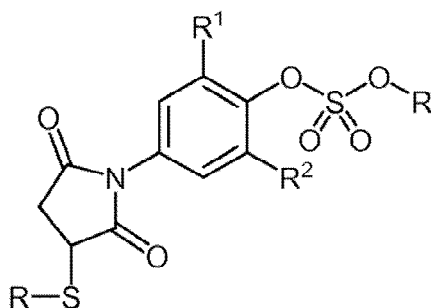
40 Ruta general para la formación de reactivos alquilantes/vinilantes y uso de estos:

[0304] La alquilación de los reactivos puede tener la siguiente estructura general:

45

50

55



60

$R^1 = \text{H, Me, Et, iPr, Cl, NO}_2$
 $R^2 = \text{H, Me, Et, iPr, Cl, NO}_2$

65

[0305] R^1 y R^2 pueden ser utilizados para sintonizar la reactividad del sulfato para permitir la reactividad apropiada. Sustitución de cloro y nitro aumentará la reactividad. Los grupos alquilo disminuirán reactividad. Sustituyentes orto al sulfato debidos a razones estéricas dirigen nucleófilos entrantes para que ataquen el grupo R selectivamente y eviten el ataque sobre el azufre.

[0306] Un ejemplo de la formación de un reactivo de alquilación y la transferencia de una entidad funcional se representa a continuación:

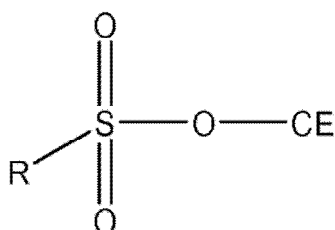
3-Aminofenol (6) se trata con anhídrido maleico, seguido de tratamiento con un ácido, por ejemplo H_2SO_4 o P_2O_5 y se calienta para producir la maleimida (7). El cierre de anillo para la maleimida también puede lograrse cuando un grupo de protección O ácido estable es utilizado por el tratamiento con Ac_2O , con o sin calentamiento, seguido por O-desprotección. Alternativamente reflujo en Ac_2O , seguido de O-desacetilación en agua caliente/dioxano para producción (7).

Además el tratamiento de (7) con SO_2Cl_2 , con o sin trietilamina o carbonato de potasio en diclorometano o un disolvente de ebullición más alto producirá el intermedio (8), que puede ser aislado o directamente transformado aún más en el sulfato de alquilo arilo por el enfriamiento rápido con el alcohol apropiado, en este caso MeOH , con lo que se formará (9).

[0307] El resto orgánico (9) puede estar conectado a un oligonucleótido del siguiente modo: Un oligonucleótido que lleva tiol en tampón 50 mM de MOPS o HEPES o fosfato a pH 7,5 se trata con una solución de 1-100 mM y preferentemente 7,5 mM de solución del reactivo orgánico (9) en DMSO o alternativamente DMF, de manera que la concentración de DMSO/DMF es 5-50%, y preferiblemente 10%. La mezcla se deja durante 1-16 h y preferentemente 2-4 h a 25°C para dar el agente de alquilación en este caso un reactivo de metilación (10).

[0308] La reacción del reactivo alquilante (10) con una amina que lleva complejo bifuncional naciente puede realizarse de la siguiente manera: El complejo bifuncional (1 nmol) mezcla el reactivo (10) (1 nmol) en tampón HEPES (20 μL de 100 mM de HEPES y solución de 1 M NaCl , pH = 7,5) y agua (39 μL). Los oligonucleótidos se hibridaron entre sí por calentamiento a 50°C y enfriamiento ($2^\circ\text{C}/\text{segundo}$) a 30°C . Después, la mezcla se deja o/n a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo), para producir el producto de reacción de metilamina (11).

[0309] En términos más generales, un reactivo capaz de transferir una entidad química a un grupo reactivo de recibir la formación de un enlace sencillo es

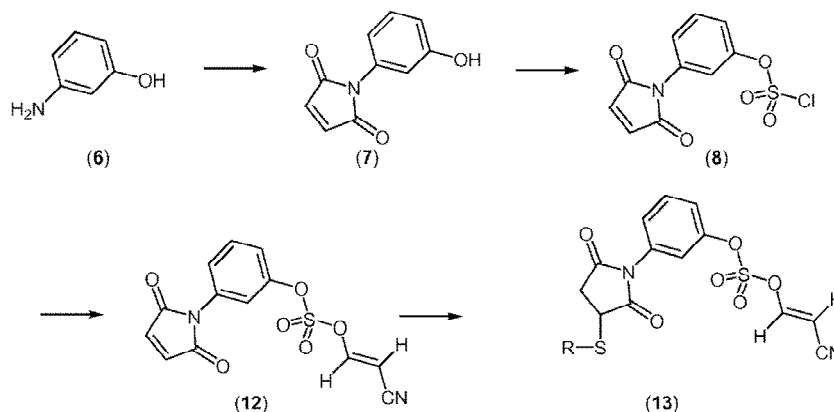


[0310] El grupo receptor puede ser un nucleófilo, tal como un grupo que comprende un heteroátomo, formando de este modo un enlace sencillo entre la entidad química y el heteroátomo, o el grupo de recepción puede ser un átomo de carbono electronegativo, formando de este modo un enlace CC entre la entidad química y el andamio.

[0311] CE se define como anteriormente en este documento en la sección A (reacciones de acilación).

C. Reacciones de vinilación

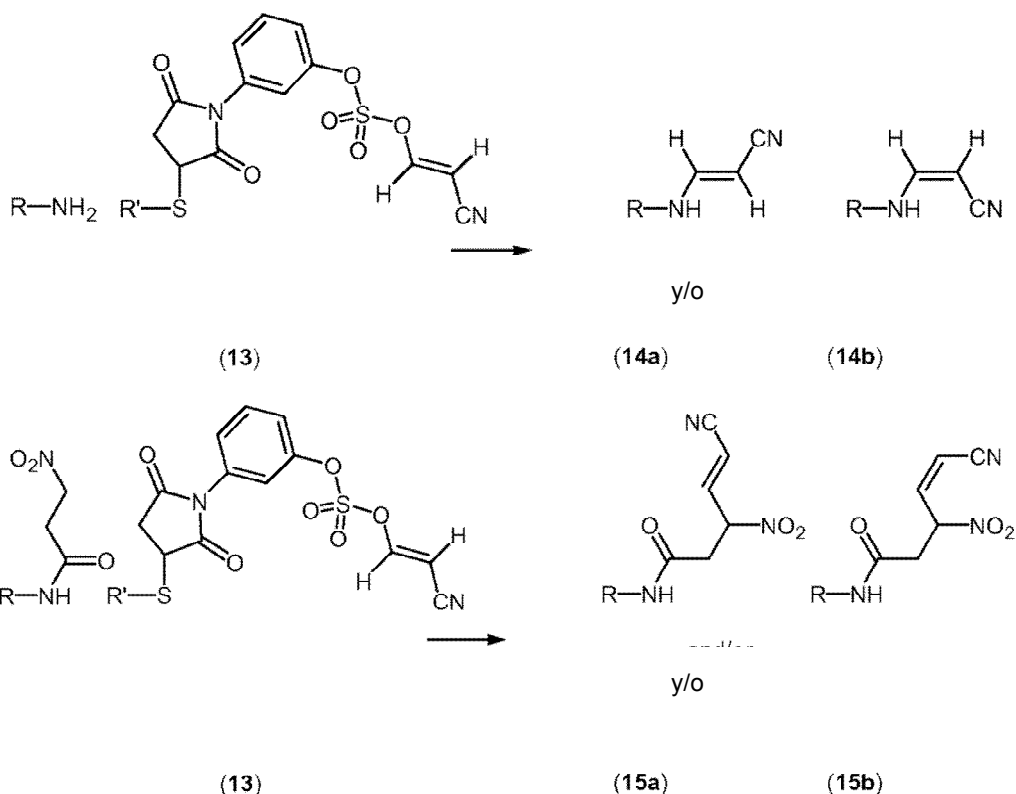
[0312] Un reactivo vinilante se puede preparar y utilizar de manera similar como se describe anteriormente para un reactivo alquilante. Aunque en lugar de hacer reaccionar el clorosulfonato (8 anterior) con un alcohol, el clorosulfato intermedio se aísla y se trata con un enolato o O-trialquililienolato con o sin la presencia de fluoruro. P.ej



[0313] La formación de un reactivo vinilante ejemplar (13):

El tiol que lleva oligonucleótido en tampón de 50 mM de MOPS o hepes o fosfato a pH 7,5 se trata con una solución de 1-100 mM y preferentemente 7,5 mM de solución de la fracción orgánica (12) en DMSO o alternativamente DMF, de manera que la concentración de DMSO/DMF es 5-50%, y preferiblemente 10%. La mezcla se deja durante 1-16 h y preferentemente 2-4 h a 25°C para dar el reactivo vinilante (13).

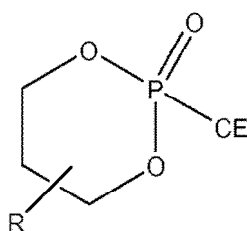
[0314] El sulfoniloenolato (13) se puede usar para reaccionar con andamio que lleva amina y para dar una enamina (14a y/o 14b) o, por ejemplo reaccionar con un carbanión para producción (15a y/o 15b). P.ej.



[0315] La reacción del reactivo vinilante (13) y una amina o nitroalquilo que lleva identificador puede llevarse a cabo del siguiente modo:

El identificador de amino-oligonucleótido (1 nmol) o nitroalquilo-oligonucleótido (1 nmol) se mezcla con el reactivo (1 nmol) (13) en 0,1 M de TAPS, fosfato o tampón hepes y disolución de 300 mM de NaCl, pH = 7,5-8,5 y preferentemente pH = 8,5. Los oligonucleótidos se hibridan al molde por calentamiento a 50°C y se enfrían (2°C/segundo) a 30°C. Después, la mezcla se deja o/n a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo), para producir el producto de reacción (14a/b o 15a/b). Como alternativa a los sulfatos de alquilo y vinilo descritos anteriormente pueden ser igualmente eficaces sulfonatos como por ejemplo (31) (sin embargo, con R" en lugar de alquilo o vinilo), descritos a continuación, preparados a partir de (28, con el grupo fenilo sustituido por un grupo alquilo) y (29), y ser utilizado como agentes de alquilación y vinilación.

[0316] Otro reactivo capaz de formar un doble enlace por la transferencia de una entidad química a un grupo aldehído destinatario se muestra a continuación. Un doble enlace entre el carbono del aldehído y la entidad química se forma por la reacción.



[0317] El reactivo anterior está compuesto por la solicitud de patente danesa N° DK PA 2002 01952 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos presentada el 20 de diciembre de 2002 con el título "A reactant capable of transferring a functional entity to a recipient reactive group forming a C=C double bond". El contenido de ambas solicitudes de patentes se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

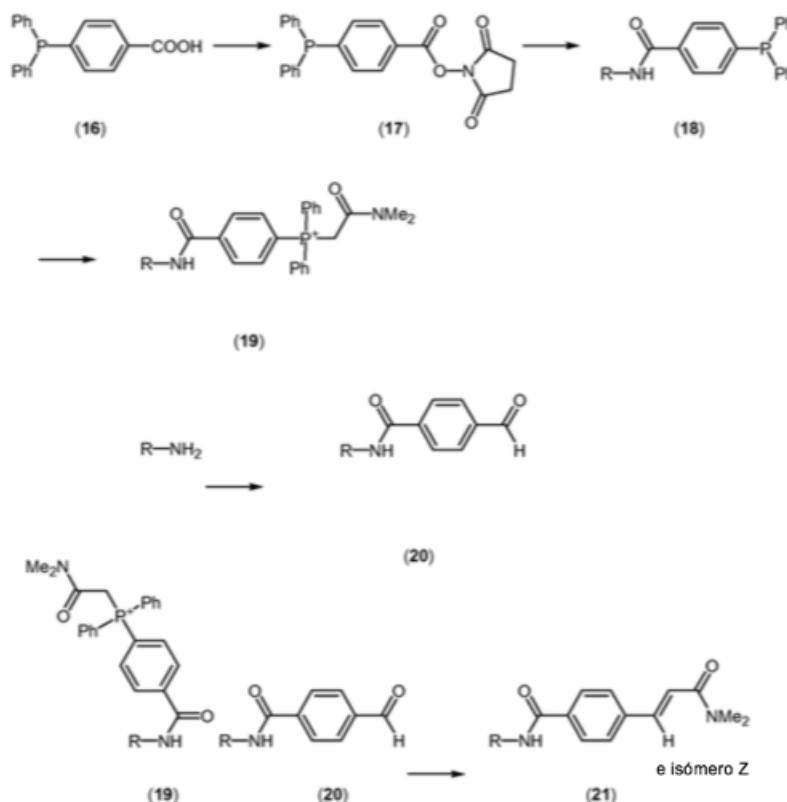
[0318] CE se define como anteriormente en este documento en la sección A (reacciones de acilación).

D. Reacciones de alquenoiloidación

Ruta general para la formación de los reactivos Wittig y HWE y el uso de éstos:

[0319] El compuesto comercialmente disponible (16) se puede transformar en el éster de NHS (17) por medios estándar, es decir, acoplamiento DCC o DIC. Un oligonucleótido que lleva amina en tampón de 50 mM de MOPS o hepes o fosfato a pH 7,5 se trata con una solución de 1-100 mM y preferentemente disolución de 7,5 mM del compuesto orgánico en DMSO o alternativamente DMF, de manera que la concentración de DMSO/DMF es 5-50%, y preferentemente 10%. La mezcla se deja durante 1-16 h y preferentemente 2-4 h a 25°C, para producir el reactivo precursor unido a fosfina (18). Este reactivo precursor se transforma adicionalmente mediante la adición de haluro de alquilo apropiado, por ejemplo N,N-dimetilo-2-yodoacetamida como 1-100 mM y preferentemente disolución de 7,5 mM en DMSO o DMF de tal manera que la concentración de DMSO/DMF es 5-50%, y preferentemente 10%. La mezcla se deja durante 1-16 h y preferentemente 2-4 h a 25°C para dar el reactivo (19). Como alternativa a esto, el compuesto orgánico (17) puede ser P-alquilado con un haluro de alquilo y después acoplarse sobre un oligonucleótido que lleva amina para producción (19).

[0320] Un identificador aldehído de transporte (20), puede estar formado por la reacción entre el éster de NHS del ácido 4-formilbenzoico y un oligonucleótido que lleva amina, usando condiciones similares a las descritas anteriormente. El identificador (20) reacciona con (19) en condiciones ligeramente alcalinas para producir el alqueno (21).



[0321] La reacción de los reactivos de monómero (19) y el identificador (20) pueden llevarse a cabo del siguiente modo: El identificador (20) (1 nmol) se mezcla con el reactivo (19) (1 nmol) en 0,1 M de TAPS, fosfato o tampón de hepes y solución de 1 M NaCl, pH = 7,5-8,5 y preferentemente pH = 8,0. La mezcla de reacción se deja a 35-65°C, preferentemente 58°C durante la noche para dar el producto de reacción (21).

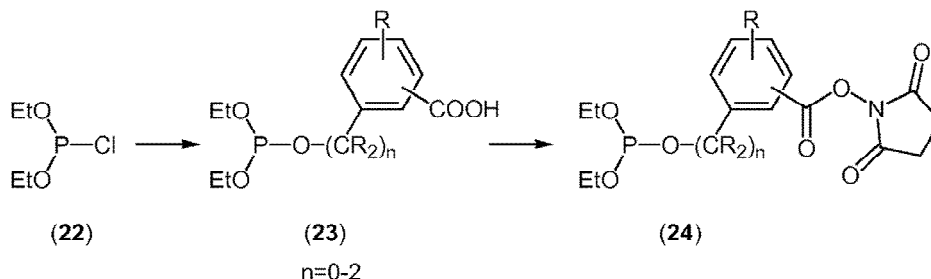
[0322] Como alternativa a (17), fosfonatos (24) pueden usarse en su lugar. Se pueden preparar por la reacción entre

clorofosfito de dietilo (22) y el alcohol que lleva carboxi apropiado. El ácido carboxílico luego se transforma en el éster de NHS (24) y el proceso y las alternativas descritas anteriormente se pueden aplicar. Aunque en lugar de una simple P-alkilación, el fosfito puede someterse a la reacción de Arbuzov y generar el fosfonato. Reactivo (25) se beneficia del hecho de que es más reactivo que su contraparte de fosfonio (19).

5

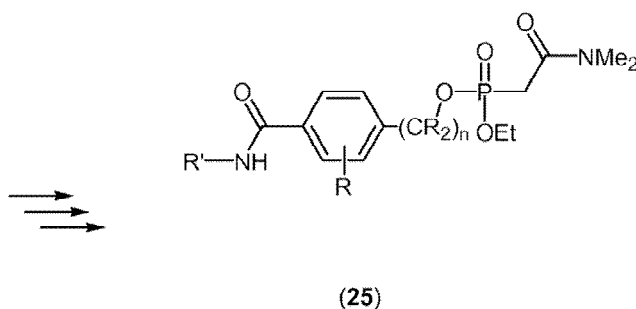
10

15



20

25



30

E. Reacciones de arilación, hetarilación y vinilación catalizadas de metal de transición.

35

[0323] Reactivos electrófilos (31) capaces de transferir una funcionalidad de arilo, hetarilo o vinilo se pueden preparar a partir de compuestos orgánicos (28) y (29) por el uso de procedimientos de acoplamiento para derivados de maleimida a oligonucleótidos que llevan SH descritos anteriormente. Alternativamente a la maleimida los derivados de NHS-éster se pueden preparar a partir de por ejemplo derivados de ácido carboxibenzenosulfónico, utilizándose por acoplamiento de estos a un oligonucleótido que lleva amina. El grupo R de (28) y (29) se utiliza para sintonizar la reactividad del sulfonato para producir la reactividad apropiada.

40

[0324] El acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición puede llevarse a cabo del siguiente modo: Una premezcla de 1,4 mM Na_2PdCl_4 y 2,8 mM $\text{P}(\text{p-SO}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ en agua que queda durante 15 min se añadió a una mezcla del identificador (30) y el reactivo (31) (ambos 1 nmol) en tampón de 0,5 M de NaOAc a pH = 5 y 75 mM NaCl (final de $[\text{Pd}] = 0,3$ mM). Después, la mezcla se deja o/n a 35-65°C, preferiblemente 58°C, para producir el producto de reacción (32).

45

50

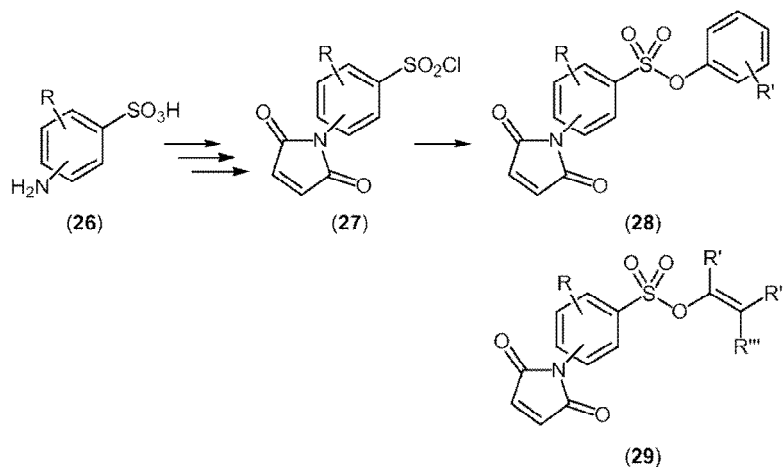
55

60

65

5

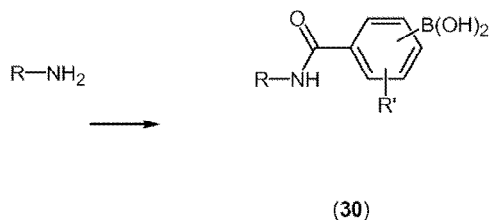
10



15

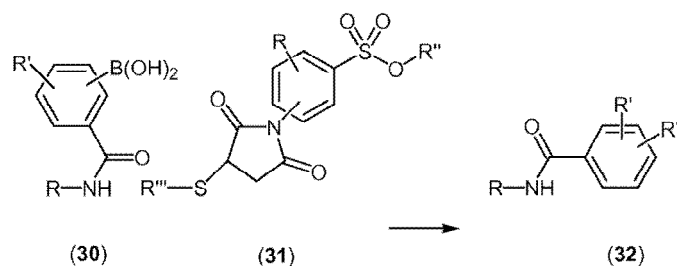
20

25



30

35



40

R'' = arilo, hetarilo o vinilo

[0325] Reactivos de monómeros nucleofílicos correspondientes capaces de transferir una funcionalidad arilo, hetarilo o vinilo pueden prepararse a partir de compuestos orgánicos del tipo (35). Esto está disponible por estrificación de un ácido borónico por un ejemplo diol (33), seguido de transformación en derivado de NHS-éster. El derivado de NHS-éster puede entonces ser acoplado a un oligonucleótido, mediante el uso de procedimientos de acoplamiento para derivados de NHS-éster a oligonucleótidos que llevan amina descritos anteriormente, para generar el tipo de reactivo (37). Alternativamente, derivados de maleimida se pueden preparar como se describió anteriormente y se cargó en oligonucleótidos portadores de SH.

[0326] El acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición se lleva a cabo del siguiente modo:

Una premezcla de 1,4 mM Na_2PdCl_4 y 2,8 mM $P(p-SO_3C_6H_4)_3$ en agua que queda durante 15 min se añadió a una mezcla del identificador (36) y el reactivo (37) (ambos 1 nmol) en tampón 0,5 M de NaOAc a pH = 5 y 75 mM de NaCl (final de $[Pd] = 0,3$ mM). Después, la mezcla se deja o/n a 35-65°C, preferiblemente 58°C, para producir el molde unido

60

65

5

10

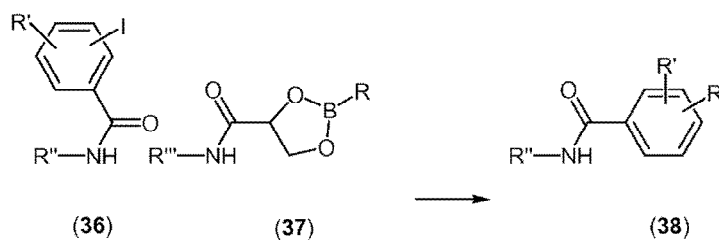
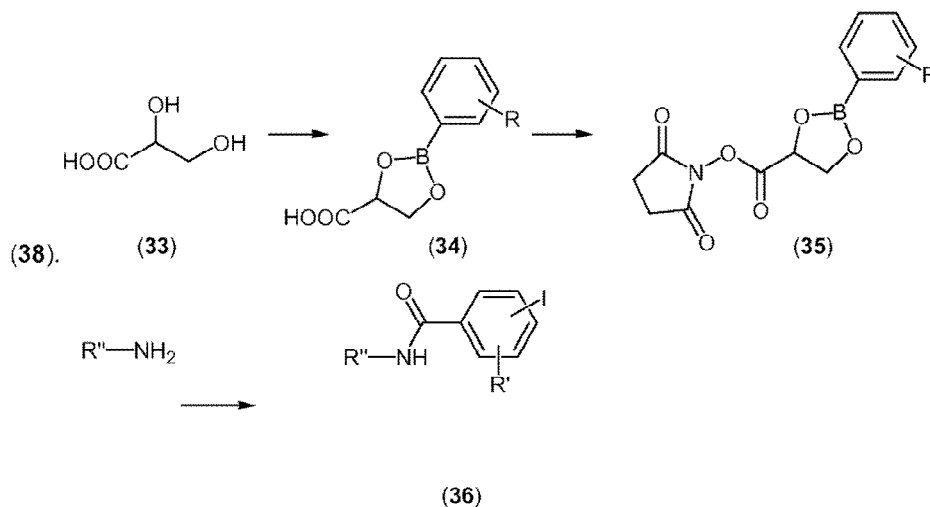
15

20

25

30

35



R = arilo, hetarilo o vinilo

F. Reacciones de reactivos de monómeros de enamina y enoléter

[0327] Los reactivos cargados con enaminas y éteres enólicos se pueden preparar del siguiente modo:

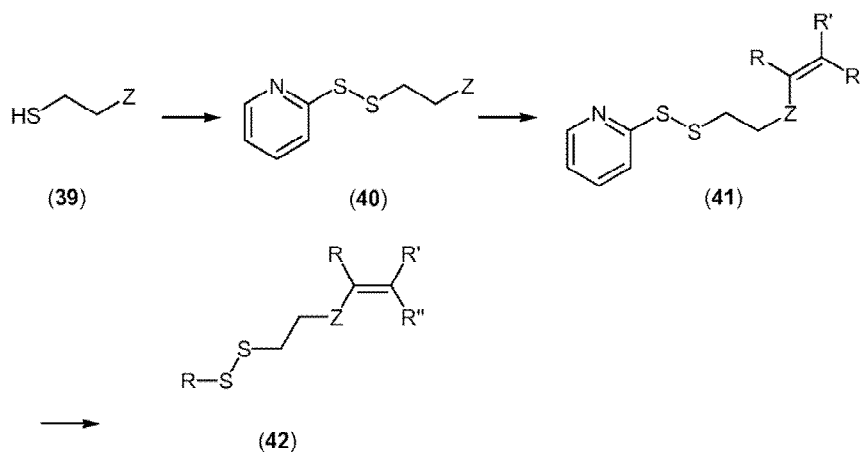
40

Para Z = NHR (R = H, alquilo, arilo, hetarilo), una 2-mercaptoetilamina puede hacerse reaccionar con un disulfuro de dipiridilo para generar el disulfuro activado (40), que puede entonces estar condensado a una cetona o un aldehído en condiciones de deshidratación para producir la enamina (41). Para Z = OH, 2-mercaptoetanol se hace reaccionar con un disulfuro de dipiridilo, seguido por O-tosilación (Z = OTs). El tosilato (40) se puede hacer reaccionar directamente con un enolato o en presencia de fluoruro con un O-trialquilsililenolato para generar el enolato (41).

45

[0328] La enamina o enolato (41) pueden entonces acoplarse sobre un oligonucleótido que lleva SH como se ha descrito anteriormente para producir el reactivo (42).

50



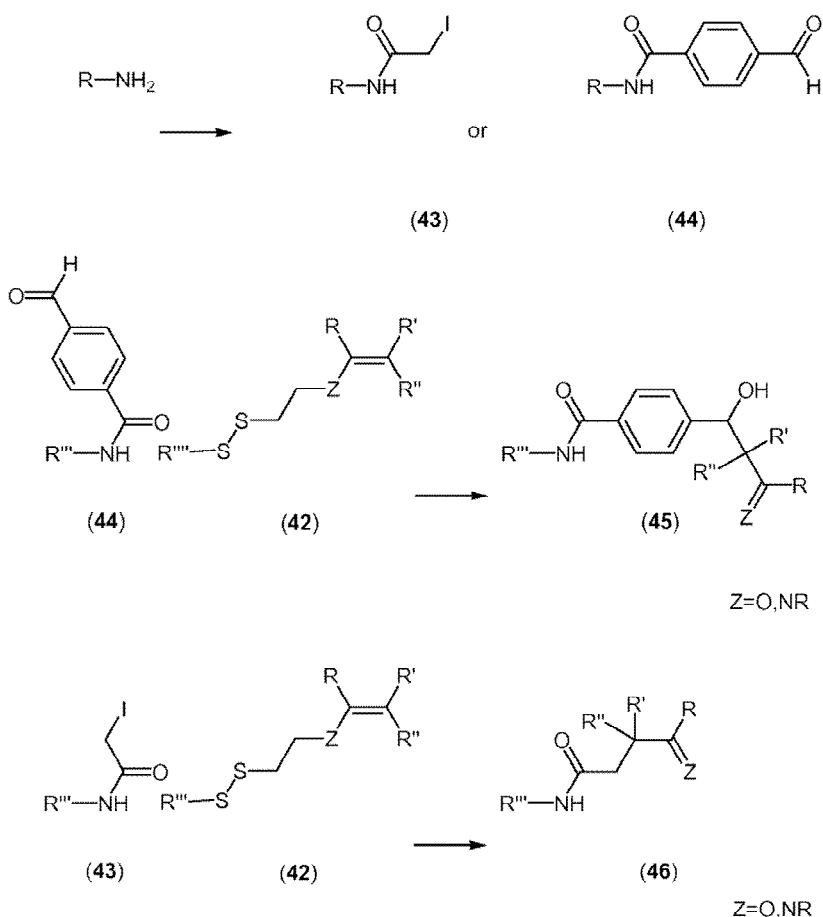
60

65

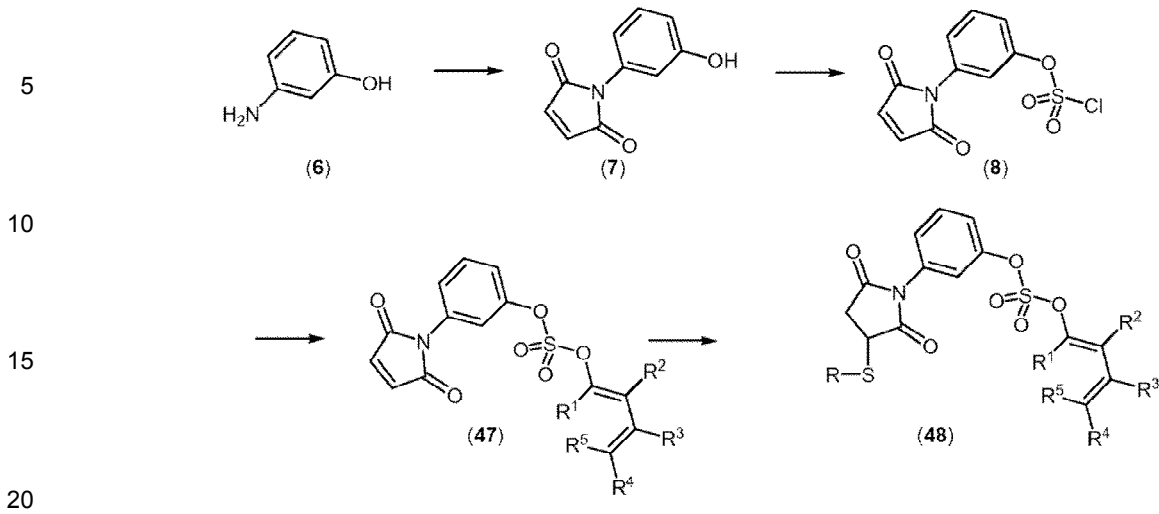
[0329] El reactivo (42) puede hacerse reaccionar con un carbonilo que lleva oligonucleótido identificador de tipo (44) o, alternativamente, un haluro de alquilo que lleva oligonucleótido de tipo (43) del siguiente modo:

El reactivo (42) (1 nmol) se mezcla con el identificador (43) (1 nmol) en 50 mM de MOPS, tampón fosfato o tampón hepes y solución de 250 mM de NaCl, pH = 7,5-8,5 y preferiblemente pH = 7,5. La mezcla de reacción se deja a 35-65°C, preferiblemente 58°C durante la noche o alternativamente a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo) para dar el producto de reacción (46), donde Z = O o NR. Para compuestos en los que condiciones ligeramente ácidas de Z = NR se pueden aplicar para producir el producto (46) con Z = O.

[0330] El reactivo (42) (1 nmol) se mezcla con el identificador (44) (1 nmol) en 0,1 M de TAPS, fosfato o tampón de hepes y solución de 300 mM de NaCl, pH = 7,5-8,5 y preferiblemente pH = 8,0. La mezcla de reacción se deja a 35-65°C, preferiblemente 58°C durante la noche o alternativamente a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo) para dar el producto de reacción (45), donde Z = O o NR. Para compuestos en los que condiciones Z = NR ligeramente ácidas se pueden aplicar para producir el producto (45) con Z = O.



[0331] El tipo de éteres enólicos (13) puede someterse a la cicloadición con o sin catálisis. Del mismo modo, dienoléteres pueden prepararse y utilizarse, por ejemplo, por reacción de (8) con el enolato o trialquilsililenolato (en presencia de fluoruro) de una cetona insaturada α,β o aldehído para generar (47), que puede cargarse en un oligonucleótido que lleva SH, para producir reactivo de monómero (48).



25

[0332] El dieno (49), el eno (50) y el 1,3-dipolar (51) pueden formarse por reacción simple entre un oligonucleótido que lleva amino y el NHS-éster del compuesto orgánico correspondiente. La reacción de (13) o alternativamente (31, R "=" vinilo) con dienos como, por ejemplo (49) para proporcionar (52) o, por ejemplo 1,3-dipolos (51) para proporcionar (53) y reacción de (48) o (31, R"=dienilo) con enes como por ejemplo (50) para producir (54) puede llevarse a cabo del siguiente modo:

30

El reactivo (13) o (48) (1 nmol) se mezcla con el identificador (49) o (50) o (51) (1 nmol) en 50 mM de MOPS, tampón de fosfato o tampón de hepes y solución de 2,8 M de NaCl, pH = 7,5-8,5 y preferiblemente pH = 7,5. La mezcla de reacción se deja a 35-65°C, preferiblemente 58°C durante la noche o alternativamente a una temperatura fluctuante (10°C durante 1 segundo, luego 35°C durante 1 segundo) para producir molde unido (52), (53) o (54), respectivamente.

35

40

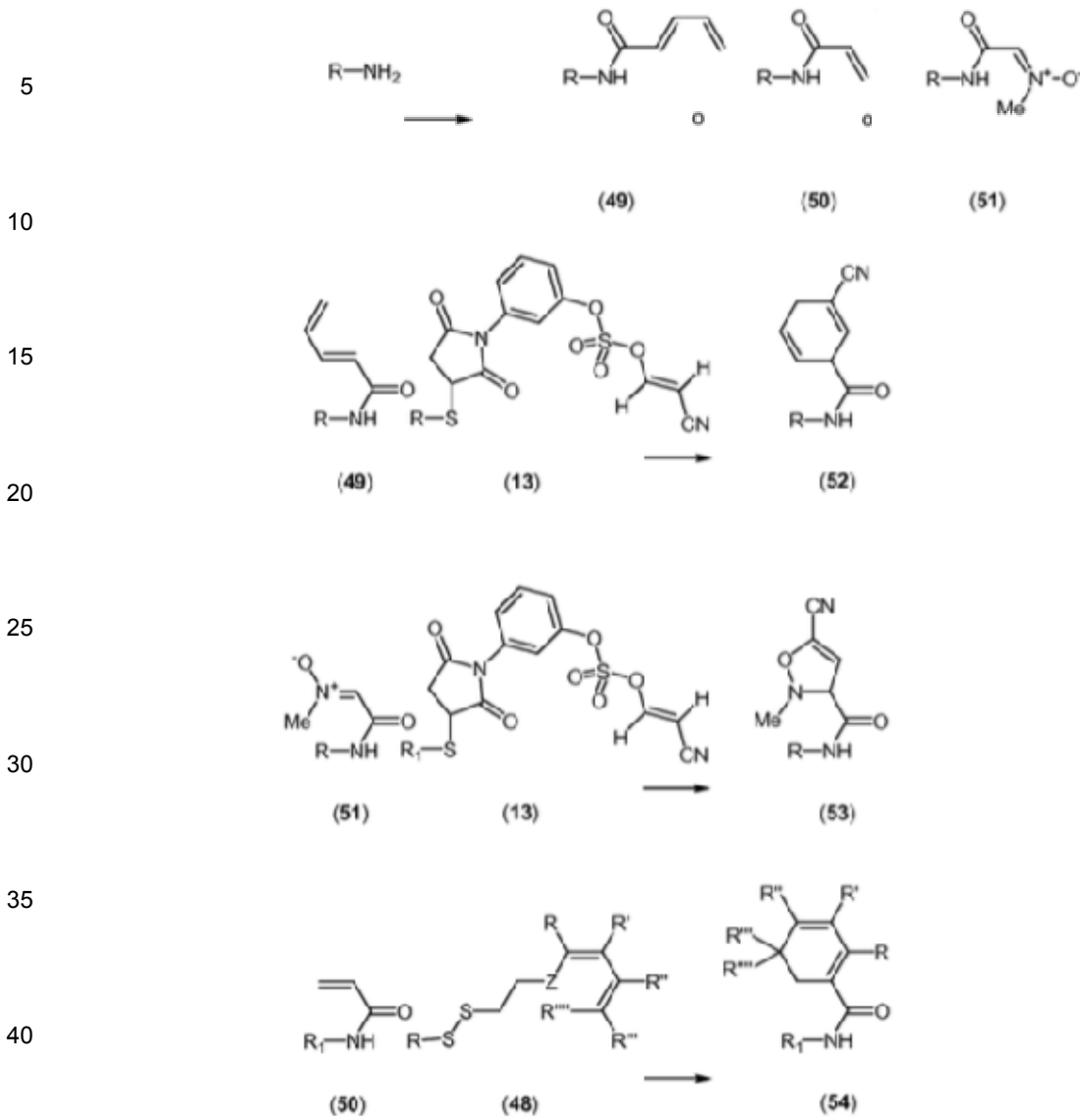
45

50

55

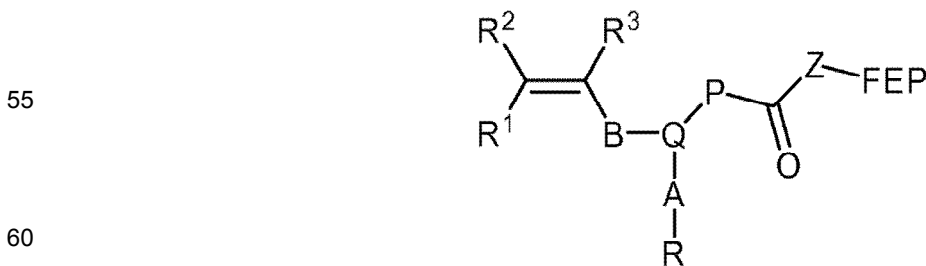
60

65



Reactivos de escisión reticulantes

[0333] Puede ser ventajoso dividir la transferencia de una entidad química a un grupo reactivo receptor en dos etapas separadas, a saber, un paso de reticulación y un paso de escisión ya que cada paso puede ser optimizado. Un reactivo adecuado para este proceso de dos pasos se ilustra a continuación:



[0334] Inicialmente, un grupo reactivo que aparece en el precursor de entidad funcional (FEP abreviado) reacciona con un grupo reactivo receptor, por ejemplo, un grupo reactivo que aparece en un andamio, formando con ello una reticulación. Posteriormente, se realiza una escisión, por lo general mediante la adición de un agente oxidante acuoso tal como I₂, Br₂, Cl₂, H⁺, o un ácido de Lewis. Los resultados de escisión en una transferencia del grupo HZ-

FEP- al resto receptor, tales como un andamio.

[0335] En la fórmula anterior

5 Z es O, S, NR⁴
 Q es N, CR¹
 P es un enlace de valencia, O, S, NR⁴, O un grupo C₅₋₇arileno, C₁₋₆alquileo, C₁₋₆O-alquileo, C₁₋₆S-alquileo, NR¹-alquileo, C₁₋₆alquileo-O, opción C₁₋₆alquileo-S estando dicho grupo sustituido con 0-3 R⁴, 0-3 R⁵ y 0-3 R⁹ o C₁₋₃ alquileo-NR⁴₂, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)OR⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴₂, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)OR⁸ sustituido con 0-3 R⁹,
 10 B es un grupo que comprende D-E-F, en el que
 D es un enlace de valencia o un grupo C₁₋₆alquileo, C₁₋₆alquilenilo, C₁₋₆alquiniilo, C₅₋₇arileno, o C₅₋₇heteroarileno, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupo R¹¹,
 E es, cuando está presente, un enlace de valencia, O, S, NR⁴, o un grupo C₁₋₆alquileo, C₁₋₆alquilenilo, C₁₋₆alquiniilo, C₅₋₇arileno, o C₅₋₇heteroarileno, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupo R¹¹,
 15 F, cuando está presente, es un enlace de valencia, O, S, o NR⁴,
 A es un grupo espaciador distanciando la estructura química del elemento de complementación, que puede ser un ácido nucleico, R¹, R² y R³ son independientes uno del otro seleccionados de entre el grupo que consiste en H, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₄₋₈ alcadienilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloheteroalquilo, arilo, y heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con 0-3 R⁴, 0-3 R⁵ y 0-3 R⁹ o C₁₋₃ alquileo-NR⁴₂, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)OR⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴₂, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)OR⁸ sustituido con 0-3 R⁹, FEP es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₄₋₈ alcadienilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloheteroalquilo, arilo, y heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con 0-3 R⁴, 0-3 R⁵ y 0-3 R⁹ o C₁₋₃ alquileo-NR⁴₂, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₃ alquileo-NR⁴C(O)OR⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴₂, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)R⁸, C₁₋₂ alquileo-O-NR⁴C(O)OR⁸ sustituido con 0-3 R⁹, donde R⁴ es H o se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo, estando dicho grupo sustituido con 0-3 R⁹ y
 20 R⁵ se selecciona independientemente de -N₃, -CNO, -C(NOH)NH₂, NHOH, -NHNHR⁶, -C(O)R⁶, SNR⁶₃, -B(OR⁶)₂, -P(O)(OR⁶)₂ o el grupo que consiste en C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₄₋₈ alcadienilo estando dicho grupo sustituido con 0-2 R⁷, donde R⁶ se selecciona independientemente de H, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo o C₁₋₆ alquileo-arilo sustituido con 0-5 átomos de halógeno seleccionados entre -F, -Cl, -Br, y -I; y R⁷ se selecciona independientemente de -NO₂, -COOR⁶, -COR⁶, -CN, -OSiR⁶₃, -OR⁶ y -NR⁶₂. R⁸ es H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₃₋₇ cicloalquilo, arilo o C₁₋₆ alquileo-arilo sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente de -F, -Cl, -NO₂, -R³, -OR³, -SiR³₃, R⁹ es = O, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -OR⁶, -NR⁶₂, -NR⁶-C(O)R⁸, -NR⁶-C(O)OR⁸, -SR⁶, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶, -COOR⁶, -C(O)NR⁶₂ y entonces)₂NR⁶₂.

[0336] En una realización preferida Z es O o S, P, es un enlace de valencia, Q es CH, B es CH₂, R¹, R², y R³ es H. El enlace entre el grupo carbonilo y Z es escindible con I₂ acuosa.

Reacciones reactivas y las moléculas generadas por tales reacciones

[0337] Un reactivo puede participar en una reacción con el sitio de reacción química y/o en una reacción con otros reactivos y contribuye a la estructura de un producto químico de la molécula final. La reacción entre el sitio de reacción química y los uno o más reactivos, o entre los reactivos individuales, pueden tener lugar en condiciones adecuadas que favorecen la reacción.

[0338] Generalmente, una molécula se forma por reacción de varias entidades químicas entre sí y/o con un sitio de reacción química, tal como un resto y andamio que comprende una pluralidad de grupos reactivos o de los sitios. En una realización de la invención, un complejo bifuncional naciente se hace reaccionar con uno o más reactivos y con la etiqueta respectiva más de una vez preferiblemente usando una técnica de división y mezcla. Las reacciones se pueden repetir tan a menudo como sea necesario con el fin de obtener una molécula como una parte del complejo bifuncional y un oligonucleótido de identificación que comprende las etiquetas que identifican los reactivos que han participado en la formación de la molécula.

[0339] La síntesis de una molécula de acuerdo con los métodos de la presente invención puede proceder a través de un tipo determinado de la reacción de acoplamiento, tal como, pero no limitado a, una o más de las reacciones de grupos reactivos citados en este documento anteriormente. En algunas realizaciones, se producen combinaciones de dos o más reacciones reactivas de grupo, tales como combinaciones de dos o más de las reacciones de grupos reactivos discutidos anteriormente, o combinaciones de las reacciones descritas en la Tabla 1. Por ejemplo, los reactivos pueden ser unidos por una combinación de formación de enlace amida (grupos complementarios de amino y ácido carboxílico) y aminación reductiva (grupos complementarios de amino y aldehído o cetona).

[0340] La reacción de la sustancia reaccionante entre sí y/o con el sitio de reacción química, por un lado, y la reacción de la etiqueta entre sí y/o con el sitio de cebado por el contrario puede ocurrir secuencialmente en cualquier orden o simultáneamente. La elección de la orden puede ser influenciada por ejemplo, tipo de enzima, las

condiciones de reacción utilizadas, y el tipo de reactivo. El sitio de reacción química puede comprender un único o múltiples grupos reactivos capaces de reaccionar con uno o más reactivos. En un cierto aspecto el sitio de reacción química comprende un andamio que tiene uno o más grupos reactivos unidos.

5 **[0341]** Una ronda o ciclo de reacción puede implicar a) un único reactivo que se hace reaccionar con el sitio de reacción química, tal como un andamio, o con uno o más reactivos después de haber reaccionado con el sitio de
 10 reacción química durante una reacción de ronda anterior, y b) que la etiqueta de oligonucleótido respectivo que identifica el reactivo se hace reaccionar con otra etiqueta o con el sitio de cebado. Sin embargo, una ronda o ciclo de reacción también pueden implicar que a) múltiples reactivos se hacen reaccionar con el sitio de reacción química, tal como un andamio, o con uno o más reactivos después de haberse reaccionado con el sitio de reacción química durante una ronda de reacción anterior y b) que etiquetas de oligonucleótidos respectivas que identifican los reactivos se hacen reaccionar entre sí y/o con otra etiqueta y/o con el sitio de cebado. Al menos una reacción de etiqueta resultante en la etiqueta está unida a otra etiqueta o al sitio de cebado implica una o más enzimas.

15 **[0342]** Un reactivo que comprende una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos pueden tener cualquier estructura química. Al menos un grupo reactivo, o un precursor del mismo, reacciona con el sitio de reacción química o uno o más grupo reactivo(s) de uno o más de otros reactivos. Una "molécula de puente" puede actuar para mediar una conexión o formar un puente entre dos reactivos o entre un reactivo y un sitio de reacción química.

20 **[0343]** La invención puede llevarse a cabo por reacción de un solo reactivo con el complejo bifuncional naciente y agregar la etiqueta correspondiente. Sin embargo, puede ser preferible construir una molécula que comprende el producto de reacción de dos de más reactivos. Así, en un cierto aspecto de la invención, un método se ideó para obtener un complejo bifuncional compuesto por una parte de molécula y un único oligonucleótido identificador
 25 trezado, siendo parte de molécula el producto de reacción de reactivos y el sitio de reacción química del complejo inicial.

[0344] En una realización de la invención, las síntesis paralelas se realizan de manera que una etiqueta se enlaza
 30 enzimáticamente a un complejo bifuncional naciente en paralelo con una reacción entre un sitio de reacción química y un reactivo. En cada ronda, la adición de la etiqueta es seguida o precedida por una reacción entre reactivo y el sitio de reacción química. En cada ronda posterior de síntesis paralelas el producto de reacción de las reacciones anteriores sirve como el sitio de reacción química y la última etiqueta incorporada prevé un sitio de cebado que permite la adición enzimática de una etiqueta. En otros aspectos de la invención, dos o más etiquetas se proporcionan antes o después de la reacción con los respectivos reactivos.

35 **[0345]** El oligonucleótido identificador monocatenario que comprende etiquetas covalentemente ligadas puede ser transformado a una forma de doble hebra por un proceso de extensión en el que un cebador se hibrida con el extremo 3' del oligonucleótido único identificador de hebra y se extendió usando una polimerasa adecuada. La doble hebra puede ser una ventaja durante los procesos de selección subsiguiente.

40 **[0346]** Los reactivos que comprenden entidades químicas y grupos reactivos pueden sintetizarse por ejemplo, como se describe por Dolle et al. (Dolle, R.E. Mol. Div.; 3 (1998) 199-233; Dolle, R.E. Mol Div.; 4 (1998)233-256; Dolle, R.E.; Nelson, K.H., Jr. J. Comb Chem.; 1 (1999) 235-282; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 2 (2000) 383-433; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 3 (2001) 477-517; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 4 (2002) 369-418; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 5 (2003) 693-753; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 6 (2004) 623-679; Dolle, R.E.J. Comb Chem.; 7 (2005) 739-798; Dolle, R.E.; Le Bourdonnec, B.; Morales, G.A.; Moriarty, K.J.; Salvino, J.M., J. Comb Chem.; 8 (2006) 597-635 y las referencias citadas en el mismo (incorporado como referencia aquí en su totalidad).

45 **[0347]** Los reactivos pueden además estar formados mediante el uso de la síntesis en fase sólida o por síntesis en solución. Los reactivos también pueden estar disponibles comercialmente. Los reactivos pueden producirse mediante síntesis orgánica convencional, la síntesis en paralelo o procedimientos de química combinatoria.

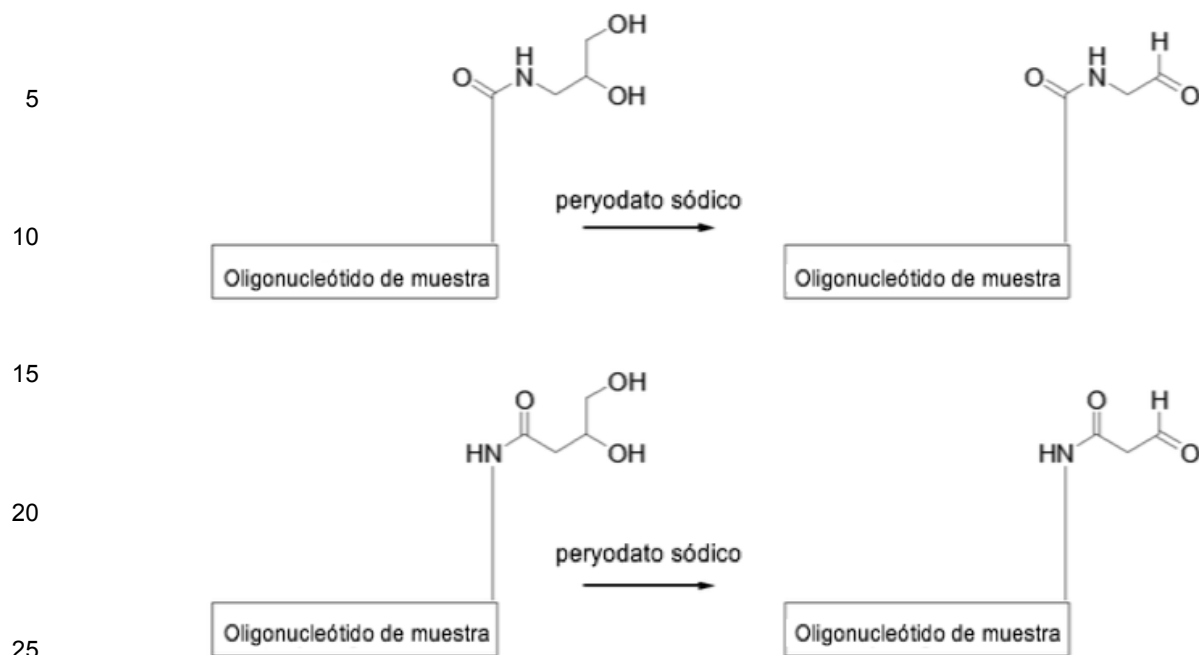
Grupos de protección

55 **[0348]** Los grupos reactivos pueden estar opcionalmente protegidos usando químicas de grupos de protección como por ejemplo se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999, ISBN: 0-471-16019-9 que se incorpora aquí por referencia.

60 **[0349]** En una realización aminas pueden estar opcionalmente protegidas como carbamatos, tales como por ejemplo carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de t-butilo (Boc), carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), 2,2,2-tricloroetilo carbamato, carbamato de 2-trimetilsililetilo, carbamato de vinilo, carbamato de alilo, carbamato de bencilo, carbamato de p-metoxibencilo, carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de alfa-metilnitropiperonilo, carbamato de o-nitrofenilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitro, fenilo(o-nitrofenilo)carbamato metilo, 2-(2-nitrofenilo)carbamato etilo, carbamato de 6-nitroveratrilo, carbamato de 4-metoxifenacilo, carbamato de metilsulfoniletilo (MSc), que puede estar opcionalmente desprotegido como es apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en
 65

Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.

- 5 **[0350]** En otra realización aminas pueden estar opcionalmente protegidas como amidas, tales como por ejemplo trifluoroacetamida, tricloroacetamida, amida de ácido 4-pentenoico, o-(benzoiloximetilo)benzamida, 2-(acetoximetilo)benzamida, N-ftalimida, N-tetracloroftalimida, un grupo de protección de nosilo (Ns), como por ejemplo un o-nitrofenilsulfonamida (o-NS), por ejemplo, p-nitrofenilosulfonilosulfonamida (p-NS), que puede estar opcionalmente desprotegida según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 10 **[0351]** En una realización adicional aminas pueden estar opcionalmente protegidas como amina de trifenilmetilo (tritilo, Trt), di(p-metoxifenilo)fenilmetilo (DMT) amina, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de literatura como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 15 **[0352]** En una realización, ácidos carboxílicos pueden estar opcionalmente protegidos tal como, por ejemplo éster metílico, éster etílico, éster t-butílico, éster bencílico, éster de bencilo p-metoxi, éster de 9-fluorenilmetilo, éster de metilo, metoxi, éster metílico benciloxi, éster de cianometilo, éster de fenacilo, éster de p-metoxi fenacilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, éster de vinilo, éster de alilo, éster de trietilsililo, éster de t-butildimetilsililo, éster de fenildimetilsililo, éster de trifenilmetilo, éster de di(p-metoxifenilo)fenilo-metilo, metilo sulfoniloetilo éster, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 20 **[0353]** En una realización grupos de hidroxilo pueden estar opcionalmente protegidos, tal como por ejemplo éter de metilo, éter de metoximetilo, éter de benciloximetilo, éter de p-metoxibenciloximetilo, éter de o-nitrobenciloximetilo, éter de tetrahidropirano, éter de tetrahidrofuranilo, éter de etoxietilo, éter de 2,2,2-tricloroetilo, éter de alilo, éter de vinilo, éter de bencilo, éter de p-metoxibencilo, éter de o-nitrobencílico, éter de trifenilmetilo, éter de di(p-metoxifenilo) fenilmetilo, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 25 **[0354]** En otra realización los grupos hidroxilo pueden estar opcionalmente protegidos como, por ejemplo éster de ácido fórmico, éster de ácido acético, éster de ácido tricloroacético, éster de ácido trifluoroacético, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protección Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 30 **[0355]** En una realización adicional, grupos hidroxilo pueden estar opcionalmente protegidos como, por ejemplo carbonatos de metilo, carbonatos de metoximetilo, carbonatos de 9-fluorenilmetilo, carbonatos de etilo, carbonatos de 2,2,2-tricloroetilo, carbonatos de alilo, carbonatos de vinilo, carbonatos de t-butilo, carbonatos de bencilo, carbonatos de p-metoxibencilo, tosilato, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 35 **[0356]** En una realización los grupos carbonilo pueden estar opcionalmente protegidos como, por ejemplo dimetilo acetal y cetal, acetal de dibencilo y cetal, 1,3-dioxanos, 1,3-dioxolanos, 1,3-ditiano, 1,3-ditolano, S,S'-dimetilo tioacetal y cetal, que puede estar opcionalmente desprotegido según sea apropiado de acuerdo con procedimientos de la bibliografía como se describe por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999.
- 40 **[0357]** En otra realización aldehídos opcionalmente pueden estar enmascarados como 1,2-dioles, que pueden estar opcionalmente enmascararse mediante el uso de peryodato. Por ejemplo:
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



30

Secar 1-20 nmol de oligo funcionalizado por diol
 Añadir 25 μL NaIO_4 (50 mM en tampón de acetato sódico pH 4)
 Agitar a 25°C durante 30 min.
 Añadir 25 μL de 700mM de tampón de fosfato a pH 6,7
 Purificar por columna de giro de P6.
 Secar el oligo funcionalizado por aldehído (temperatura max. 45°C)

35 **[0358]** Los siguientes procedimientos se pueden aplicar para la desprotección de grupos de protección. Otros métodos también se pueden aplicar como se describe en la literatura y por Green T.W. y Wuts P.G.M. en Protection Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1999:

40 **Procedimiento para éster tBu y la desprotección de N-Boc**

40 **[0359]**

45 Secar oligo funcionalizado en un tubo de PCR
 Añadir 20 μL de 37,5 mM de NaOAc y 5 μL de 1 M de MgCl_2
 Incubar a 70°C ON (tapa 100°C) en máquina PCR
 Añadir 45 μL de H_2O
 Purificar por columna de giro P6

50 **Desprotección de procedimiento de Fmoc en agua**

50 **[0360]**

55 Secar oligo
 Añadir 6% de piperidina/ H_2O 10 μL
 Agitar 30 min a 25°C.
 Añadir 40 μL H_2O
 Purificar por columna de giro P6

60 **Desprotección de procedimiento Msc en agua**

60 **[0361]**

65 Secar oligo
 Disolver en 25 μL de tampón de borato sódico (0,1 M, pH = 10)
 Agitar 3 h a 40°C
 Añadir 25 μL agua

Purificar por columna de giro P6

Desprotección de ésteres de tBu, Me y Et

5 [0362]

1. Secar un oligo en un tubo PCR
2. Añadir 20 µL de 100 mM de LiOH, tube de sello
3. Incubar a 80°C en la máquina de PCR durante 30 minutos
- 10 4. Añadir 40 µL de 100 mM de tampón de NaOAc a pH 5
5. Purificar mediante columna de centrifugación P6

Procedimiento para desprotección de Fmoc en sefarosa DEAE

15 [0363]

- 1) 100 µL de suspensión de DEAE se pipetea en un tubo de filtro y se drena por vacío.
- 2) Añadir agua (200µl) y drenar.
- 3) Añadir solución de enlace (H₂O (200 µL). Agitar 10 min 600 rpm, drenar a continuación.
- 20 4) Añadir solución de enlace (H₂O (100 µL). ¡Sin desagüe!
- 5) Añadir oligo disuelto en H₂O (max. 50 µL). Agitar 10 min 600 rpm, luego drenar.
- 6) Añadir H₂O (200 µl). Drenar.
- 7) Añadir DMF (200 µl). Drenar.
- 8) Repetir el paso 11 dos veces.
- 25 9) Añadir 10% de piperidina/DMF (250 µL). Agitar 5 min 600 rpm. Girar 1.000 g 1 min.
- 10) Repetir el paso 13,
- 11) Añadir DMF (200 µl). Drenar.
- 12) Repetir el paso 15 dos veces
- 13) Añadir H₂O (200 µl). Drenar.
- 30 14) Repetir el paso 17
- 15) Añadir solución de lanzamiento (35 µl, 2 M TEAB). Agitar 10 min 600 rpm. Girar a 1000 g durante 1 min, recoger el disolvente en un tube eppendorf.
- 16) Repetir el paso 19.
- 17) Combinar los disolventes desde el paso 19 y 20, a continuación, girar la columna de filtrado de la muestra.

35

Procedimiento para desprotección Ns en sefarosa DEAE

[0364]

- 40 1) 100 µL de suspensión DEAE se pipetea en un tubo de filtro y drenado por vacío.
- 2) Añadir agua (200µl) y drenar.
- 3) Añadir solución de enlace (H₂O (200 µL)). Agitar 10 min 600 rpm, drenar a continuación.
- 4) Añadir solución de enlace (H₂O (100 µL). ¡Sin desagüe!
- 45 5) Añadir oligo disuelto en H₂O (max. 50 µL). Agitar 10 min 600 rpm, luego drenar.
- 6) Añadir H₂O (200 µl). Drenar.
- 7) Añadir DMF (seco) (200 µl). Drenar.
- 8) Repetir paso 7 dos veces.
- 9) Añadir 0,5 M de mercaptoanisol y 0,25 M de DIPEA en DMF (seco) (200 µl; recién preparado). Agitar 24 h a 25°C, 600 rpm. ¡Sin desagüe!
- 50 10) Añadir 0,3 M de AcOH en DMF (200 µl). Agitar 5 min 600 rpm, a continuación, drenar a continuación.
- 11) Añadir DMF (200 µl). Drenar.
- 12) Repetir el paso 11 dos veces
- 13) Añadir H₂O (200 µl). Drenar.
- 14) Repetir el paso 13
- 55 15) Añadir solución de liberación (35 µl, 2 M de TEAB). Agitar 10 min 600 rpm. Girar a 1000 g durante 1 min, recoger el disolvente en un tubo eppendorf.
- 16) Repetir el paso 15.
- 17) Combinar los disolventes desde el paso 14 y 15, a continuación, girar el filtrado de columna de la muestra.

60 **Procedimiento para la desprotección Ns en sefarosa DEAE (formato paralelo)**

[0365]

- 65 1) 20 µL de suspensión DEAE se pipetea en cada pocillo y drenado por vacío. (La capacidad de la suspensión de DEAE de 0,5nmol/µl de oligo usan min 20 µL para >10 nmol oligo)
- 2) Añadir agua (100 µl por pocillo) y drenar.

- 3) Añadir solución de enlace (H₂O (100 µL por pocillo)). Agitar 10 min 600 rpm, luego drenar.
- 4) Añadir oligo disuelto en H₂O (max. 100 µL por pocillo). Agitar 10 min 600 rpm, luego drenar.
- 5) Añadir H₂O (100 µL por pocillo). Drenar.
- 6) Añadir DMF (seco) (100 µl por pocillo). Drenar.
- 7) Repetir el paso 6 dos veces.
- 8) Añadir 0,5 M de mercaptoanisol y 0,25 M de DIPEA en DMF (seco) (100 µL por pocillo; recién preparada). Agitar 24 horas a 25°C, 600 rpm. ¡Sin desagüe!
- 9) Añadir 0,3 M de AcOH en DMF (100 µl por pocillo). Agitar 5 min 600 rpm, a continuación, Drenar.
- 10) Añadir DMF (100 µl por pocillo). Drenar.
- 11) Repetir el paso 10 dos veces
- 12) Añadir H₂O (100 µL por pocillo). Drenar.
- 13) Repetir el paso 12
- 14) Añadir solución de liberación (50 µl por pocillo, 2M de TEAB). Agitar 10 min 600 rpm. Girar a 1.000 g durante 1 min, recoger el disolvente en una placa de 96 pocillos.
- 15) Repetir el paso 14.
- 16) Combinar los disolventes desde el paso 14 y 15, a continuación, evaporar muestras a □50 µL por pocillo y filtrar las muestras por columna de centrifugación.

[0366] Un reactivo puede incluir uno o más grupos funcionales además del grupo o grupos reactivos empleado para generar la molécula de ser sintetizado por los métodos de la presente invención. Uno o más de los grupos funcionales pueden protegerse para evitar reacciones no deseadas de estos grupos funcionales. Los grupos protectores adecuados son conocidos en la técnica para una variedad de grupos funcionales (véase, por ejemplo Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Nueva York: John Wiley and Sons (1991), incorporada aquí por referencia). Los grupos protectores útiles incluyen ésteres de t-butilo y éteres, acetales, éteres de tritilo y aminas, ésteres de acetilo, éteres de trimetilsililo, éteres y ésteres de tricloroetilo y carbamatos.

[0367] Los grupos reactivos de los reactivos y/o el sitio de reacción química también pueden estar en una proforma que tiene que ser activada antes de que una reacción con (otro) reactivo pueda tener lugar. Como un ejemplo, los grupos reactivos se pueden proteger, c.f. anteriormente, con un grupo adecuado, que debe ser eliminado antes de una reacción con el reactivo puede proceder. En consecuencia, un reactivo puede comprender uno o más reactivos de grupo(s) o precursores de tales grupos, en el que los precursores se pueden activar o procesar para generar el grupo reactivo. Además, el reactivo en sí mismo puede ser un precursor para la entidad estructural que va a ser incorporada en la molécula de presentación.

[0368] Ejemplos de otros grupos de protección incluyen "amino N-prottegido" y se refiere a grupos protectores que protejan un grupo de amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Grupos N-protectores comúnmente utilizados se describen en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, Nueva York (1981)). Los grupos protectores preferidos son N-formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilo-acetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), y benciloxicarbonilo (Cbz).

[0369] También, el término "carboxi O-prottegido" se refiere a un ácido carboxílico grupo protector de éster o amida típicamente empleado para bloquear o proteger la funcionalidad de ácido carboxílico mientras que se realizan las reacciones que implican otros sitios funcionales del compuesto. Grupos protectores de carboxi se describen en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (1981). Además, un grupo protector de carboxi se puede utilizar como un profármaco mediante el cual el grupo protector de carboxi puede ser fácilmente escindido in vivo, por ejemplo mediante hidrólisis enzimática, para liberar el padre biológicamente activo. Tales grupos protectores de carboxi son bien conocidos para los expertos en la técnica, que han sido utilizados ampliamente en la protección de grupos carboxilo en los campos de penicilina y cefalosporina como se describe en la patente de los Estados Unidos. N^{os} 3.840.556 y 3.719.667.

[0370] En algunas realizaciones, la reacción entre reactivos o entre un reactivo y el sitio de reacción química puede implicar un reactivo adicional, tal como un "puente-molécula", mediando una conexión entre el reactivo y el sitio de reacción química.

Andamios y moléculas pequeñas

[0371] En algunas realizaciones, el sitio de reacción química comprende uno o más andamios que tienen cada uno uno o más grupos reactivos unidos al mismo. Uno o más grupos reactivos pueden ser, por ejemplo cualquiera de los grupos citados anteriormente en este documento bajo el título "Chemical reaction site and reactive groups".

[0372] Ejemplos de estructuras de andamio son, por ejemplo benzodiazepinas, esteroides, hidantiones, piperasinas, dicetopiperasinas, morfolin, tropanos, cumarinas, quinolinas, indoles, furanos, pirroles, oxazoles, precursores de aminoácidos y tiazoles. Otros ejemplos son proporcionados en este documento a continuación.

[0373] Cuando los métodos de síntesis emplean andamios, un reactivo que comprende sólo un grupo reactivo se puede utilizar en la posición final de la molécula de andamio que se sintetiza, mientras que los reactivos que

comprenden dos o más grupos reactivos se incorporan de forma adecuada en la parte del cuerpo y/o una parte de ramificación de una molécula de andamio que es opcionalmente capaz de reaccionarse con otros reactivos. Dos o más grupos reactivos pueden estar presentes en un andamio que tiene una estructura de núcleo en el que se sintetiza la molécula. Esto crea la base para la síntesis de múltiples variantes de los compuestos de la misma clase o compuestos que comparten ciertas características físicas o funcionales. Las variantes se pueden formar por ejemplo, mediante reacción de los grupos reactivos del andamio con grupos reactivos de uno o más reactivos, opcionalmente mediados por grupos de relleno ("moléculas puente") y/o catalizadores.

[0374] Las pequeñas moléculas de los bancos de compuestos de la presente invención pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o comprender elementos estructurales seleccionados a partir de una combinación de las estructuras anteriormente mencionadas. Cuando comprende un sistema de anillo, las pequeñas moléculas pueden comprender un único anillo o un sistema de anillo condensado. Uno o más heteroátomos pueden estar presentes ya sea en el sistema de anillo simple o el sistema de anillo condensado.

[0375] "Anillo único" se refiere a un heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo de cicloalquilo que tiene de aproximadamente tres a aproximadamente ocho, o aproximadamente cuatro a aproximadamente seis átomos de anillo. Un anillo único no se funde al ser unido directamente a más de un átomo de anillo a otro anillo cerrado.

[0376] "Anillo fusionado" se refiere a arilo condensado o anillo ciclico. Por ejemplo, aproximadamente seis o menos, aproximadamente cinco o menos, alrededor de cuatro o menos, aproximadamente tres o menos, o alrededor de dos anillos pueden estar condensados. Cada anillo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y anillos heterocicloalqueno, cada uno de cuyos anillos independientemente pueden estar sustituidos o no sustituidos, que tienen aproximadamente cuatro a aproximadamente diez, aproximadamente cuatro a aproximadamente trece, o aproximadamente cuatro a aproximadamente catorce átomos de anillo.

[0377] El número de anillos en una molécula pequeña se refiere al número de sistemas de anillos individuales o fusionados. Así, por ejemplo un anillo fusionado puede ser considerado como un anillo. Como ejemplos no limitantes, un anillo de fenilo, naftaleno, y norbornano, para los propósitos de la presente invención, son todos considerados como un anillo, mientras que bifenilo, que no se fusiona, se considera ser dos anillos. Un "heteroátomo" se refiere a N, o, S, o P. En algunas realizaciones, heteroátomo se refiere a N, O, o S, donde se indica. Heteroátomos incluirán cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, y fósforo y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

[0378] Por consiguiente, los ejemplos de sistemas de anillos de molécula pequeña son:

"Arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", se refiere a anillos aromáticos que tienen átomos de carbono de seis anillos.

"Arilo fusionado," se refiere a aproximadamente dos a aproximadamente tres anillos aromáticos condensados que tienen de seis a diez, alrededor de seis a alrededor de trece, o alrededor de seis a catorce átomos de carbono en el anillo.

"Heteroarilo fusionado" se refiere a aproximadamente dos a aproximadamente tres anillos de heteroarilo condensado en el que al menos uno de los anillos es un heteroarilo, que tiene aproximadamente cinco a aproximadamente diez, aproximadamente cinco a aproximadamente trece, o aproximadamente cinco a aproximadamente catorce átomos de anillo.

"Cicloalquilo fusionado" se refiere a fusionado alrededor de dos a alrededor de tres anillos de cicloalquilo que tienen aproximadamente cuatro a aproximadamente diez, aproximadamente cuatro a aproximadamente trece, o aproximadamente cuatro a aproximadamente catorce átomos de carbono en el anillo.

"Heterocicloalquilo fusionado" se refiere a fusionado alrededor de dos a alrededor de tres anillos de heterocicloalquilo, en el que al menos uno de los anillos es un heterocicloalquilo, que tienen aproximadamente cuatro a aproximadamente diez, aproximadamente cuatro a aproximadamente trece, o aproximadamente cuatro a aproximadamente catorce átomos de anillo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo que comprende uno o más heteroátomos en lugar de un átomo de carbono del anillo.

"Heterocicloalquilo inferior" se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de tres a seis miembros de anillo.

"Heterocicloalqueno" se refiere a cicloalquenos que comprenden uno o más heteroátomos en lugar de un átomo de carbono del anillo. "Heterocicloalqueno inferior" se refiere a grupos cicloalquilo que contienen de aproximadamente tres a aproximadamente seis miembros de anillo. El término "heterocicloalqueno" no se refiere a heteroarilos.

"Heteroarilo" se refiere a anillos aromáticos que contienen aproximadamente tres, aproximadamente cinco, aproximadamente seis, sobre siete, o alrededor de ocho átomos en el anillo, que comprende carbono y uno o más heteroátomos. "Heteroarilo inferior" se refiere a los heteroarilos que contienen aproximadamente tres, alrededor de cinco o seis miembros de anillo.

5
[0379] Estructuras de andamio ejemplares preferidas pueden por ejemplo ser seleccionadas del grupo que consiste de quinazolina, quinazolina tricíclica, purina, pirimidina, fenilamina-pirimidina, ftalazina, malononitrilo de bencilideno, ácido amino, amina terciaria, péptido, lactama, sultama, lactona, pirrol, pirrolidina, pirrolinona, oxazol, isoxazol, oxazolona, isoxazolina, oxazolinona, isoxazolinona, tiazol, tiozolidinona, hidantoína, pirazol, pirazolona, pirazolona, imidazol, imidazolidina, imidazolona, triazol, tiadiazol, oxadiazol, benzofurano, isobenzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, indol, indolina, benzoxazol, oxindol, indolizina, bencimidazol, bencimidazolona, piridina, piperidina, piperidinona, pirimidinona, piperazina, piperazinona, dicetopiperazina, metatiazanona, morfolina, tiomorfolina, fenol, dihidropirano, quinolina, isoquinolina, quinolinona, isoquinolinona, quinolona, quinazolinona, quinoxalinona, benzopiperazinona, quinazolidinona, benzazepina y azepina.

10
 15
[0380] Estructuras de andamio ejemplares enlazadas a los oligonucleótidos de visualización se seleccionan del grupo que consiste en:

20
 hidruro,
 alquilo sustituido y no sustituido, haloalquilo sustituido y no sustituido, hidroxi-alquilo sustituido y no sustituido, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido,

25
 alquenilo sustituido y no sustituido, halo,
 alcoxi sustituido y no sustituido, alcoxialquilo sustituido y no sustituido, haloalcoxi sustituido y no sustituido, haloalcoxialquilo sustituido y no sustituido,

30
 arilo sustituido y no sustituido,
 heterocíclico sustituido y no sustituido,
 heteroarilo sustituido y no sustituido,
 35
 sulfonilo, alquilsulfonilo sustituido y no sustituido, arilsulfonilo sustituido y no sustituido, sulfamilo, sulfonamidilo, aminosulfonilo, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminosulfonilo sustituido y no sustituido,

40
 carboxi, carboxialquilo sustituido y no sustituido,
 carbonilo, alquilcarbonilo sustituido y no sustituido, alquilcarbonilalquilo sustituido y no sustituido,

45
 alcocarbonilo sustituido y no sustituido, alcocarbonilalquilo sustituido y no sustituido,
 aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-hidroxiaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N,N-dialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilaminocarbonilo sustituido y no sustituido, amino-carbonilalquilo sustituido y no sustituido, N-cicloalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

50
 55
 aminoalquilo sustituido y no sustituido, alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,
 amidino,

60
 cianoamidino,
 heterocicloalquilo sustituido y no sustituido,

65
 aralquilo sustituido y no sustituido,
 cicloalquilo sustituido y no sustituido,

cicloalquenilo sustituido y no sustituido,

alquiltio sustituido y no sustituido,

5 alquilsulfinilo sustituido y no sustituido,

N-alquilamino sustituido y no sustituido, N,N-dialquilamino sustituido y no sustituido,

10 arilamino sustituido y no sustituido, aralquilamino sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilamino sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilamino sustituido y no sustituido, N-arilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-aralquilaminoalquilo sustituido y no sustituido, N-alquilo-N-arilamino sustituido y no sustituido, N-aralquilo-N-alquilaminoalquilo sustituido y no sustituido,

15 acilo, acilamino,

ariltio sustituido y no sustituido, aralquiltio sustituido y no sustituido,

ariloxi sustituido y no sustituido, aralcoxi sustituido y no sustituido,

20 haloaralquilo sustituido y no sustituido,

carboxihaloalquilo sustituido y no sustituido,

25 alcocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, aminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido, alquilaminocarbonilohaloalquilo sustituido y no sustituido,

alcocarbonilocianoalquenilo sustituido y no sustituido,

30 carboxialquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

aralcoxicarboniloalquilaminocarbonilo sustituido y no sustituido,

cicloalquilalquilo sustituido y no sustituido, y

35 aralquenilo sustituido y no sustituido.

[0381] Los mismos o diferentes andamios que comprenden una pluralidad de sitios para funcionalización reaccionan con uno o más, iguales o diferentes reactivos a fin de generar una biblioteca de compuestos que comprende diferentes moléculas pequeñas. Tal como se utiliza aquí, el término "grupo reactivo de andamio" se refiere a un resto químico que es capaz de reaccionar con el grupo reactivo de una entidad reactiva o química durante la síntesis si la molécula pequeña. Grupos reactivos y andamio preferidos incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, aldehído, halógeno, nitro, ciano, amido, urea, carbonato, carbamato, isocianato, sulfona, sulfonato, sulfonamida, sulfóxido, ácido amino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, etc. Un experto en la técnica será consciente de otros grupos funcionales comunes que son abarcados por la presente invención.

[0382] Tal como se utiliza aquí, el término "grupo reactivo de entidad química" se refiere a un resto químico de un reactivo capaz de reaccionar con uno o más grupos reactivos y andamios. Grupos reactivos preferidos de un reactante incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, aldehído, halógeno, nitro, ciano, amido, urea, carbonato, carbamato, isocianato, sulfona, sulfonato, sulfonamida, sulfóxido, ácido amino, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, etc. Un experto en la técnica será consciente de otros grupos funcionales comunes que son abarcados por la presente invención.

[0383] Los compuestos de molécula pequeña de la presente invención se pueden preparar usando una variedad de reacciones de síntesis. Las químicas de reacción adecuadas se seleccionan preferentemente de entre el siguiente grupo: acilación de amina, alquilación reductora, reducción aromática, acilación aromática, ciclación aromática, acoplamiento arilo-arilo, [3 + 2] cicloadición, reacción de Mitsunobu, sustitución aromática nucleófila, sulfonilación, desplazamiento de haluro aromático, adición de Michael, reacción de Wittig, condensación de Knoevenagel, aminación reductora, reacción de Heck, reacción de Stille, reacción de Suzuki, condensación aldólica, condensación de Claisen, acoplamiento de aminoácidos, formación del enlace de amida, formación de acetal, reacción de Diels-Alder, [2 + 2] cicloadición, formación de enamina, esterificación, reacción de Friedel Crafts, glicosilación, reacción de Grignard, reacción de Homer-Emmons, hidrólisis, formación de imina, reacción de metátesis, sustitución nucleófila, oxidación, reacción de Pictet-Spengler, reacción Sonogashira, formación de tiazolidina, formación de tiourea y formación de urea.

[0384] Por consiguiente, los reactivos y los andamios de la presente invención son aquellos que permiten las reacciones anteriores que se produzca. Estos incluyen, pero no se limitan a nucleófilos, electrófilos, agentes de

acilación, aldehídos, ácidos carboxílicos, alcoholes, nitro, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, ácidos borónicos, iluros de fósforo, etc. Un experto en la técnica puede prever otras reacciones de síntesis y componentes reactivos útiles en la presente invención.

5 **[0385]** Figura 58 pone de manifiesto varias reacciones que se pueden utilizar para preparar los compuestos de molécula pequeña de la presente invención, y las reacciones de codificación correspondientes y componentes reactivos. En la Figura 58, un experto en la técnica entenderá que los radicales R, R¹ y R² pueden ser cualquiera de los grupos anteriormente descritos, tales como, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos opcionalmente sustituidos como se describe aquí anteriormente. Un experto en la técnica
10 entenderá además que el radical Ar es un arilo, que puede ser, por ejemplo, fenilo, naftilo, piridilo y tienilo. Además, un experto en la técnica entenderá que el radical X puede ser, por ejemplo, hidrógeno, alquilo de halógeno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

15 **[0386]** Ponerse en contacto con un andamio con uno o más reactivos da como resultado la conversión del andamio en una pequeña molécula, o una estructura de andamio intermedio que han de reaccionar o modificarse adicionalmente.

[0387] Por consiguiente, en una realización de la presente invención, los reactivos que comprenden uno o más grupos reactivos, reaccionan con uno o más, preferiblemente más, tal como 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o de 10 a 20, los grupos reactivos de un soporte que comprende una pluralidad de dichos grupos reactivos, por una o más reacciones seleccionadas del grupo que consiste en la acilación de amina, alquilación reductora, reducción aromática, acilación aromática, ciclación aromática, acoplamiento arilo-arilo, [3 + 2] cicloadición, reacción de Mitsunobu, sustitución aromática nucleófila, sulfonilación, desplazamiento de haluro aromático, adición de Michael, reacción de Wittig, condensación de Knoevenagel, aminación reductora, reacción de Heck, reacción de Stille, reacción de Suzuki, condensación aldólica, condensación de Claisen, acoplamiento de aminoácidos, enlace amida la formación, formación de acetal, reacción de Diels-Alder, [2 + 2] cicloadición, formación de enamina, esterificación, reacción de Friedel Crafts, glicosilación, reacción de Grignard, reacción de Homer-Emmons, hidrólisis, formación de imina, formación de reacción de metátesis, sustitución nucleófila, oxidación, reacción de Pictet-Spengler, reacción de Sonogashira, formación de tiazolidina, formación de tiourea y urea, en la que dicho soporte comprende preferiblemente un componente estructural seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo cíclico o bicíclico, un esteroide, un azúcar, una estructura heterocíclica, una molécula aromática policíclica, una amina, un aminoácido, una molécula pequeña multi-funcional, un péptido o un polímero que tiene diversos sustituyentes en las posiciones definidas.

35 **[0388]** Andamios adecuados de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, quinazolina, quinazolina tricíclico, purina, pirimidina, fenilamina-pirimidina, ftalazina, malononitrilo de bencilideno, ácido amino, amina terciaria, péptido, polímero, compuestos aromáticos que contienen fluoruro de orto-nitro, compuestos aromáticos que contienen fluoruro para-nitro, compuestos aromáticos que contienen clorometilo orto-nitro, compuestos aromáticos que contienen orto-nitro bromometilo, lactama, sultama, lactona, pirrol, pirrolidina, pirrolinona, oxazol, isoxazol, oxazolona, isoxazolinona, oxazolinona, isoxazolinona, tiazol, tiazolidinona, hidantoína, pirazol, pirazolona, imidazol, imidazolidina, imidazolona, triazol, tiadiazol, oxadiazol, benzofurano, isobenzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, indol, indolina, benzoxazol, oxindol, indolizina, bencimidazol, bencimidazolona, piridina, piperidina, piperidinona, pirimidinona, piperazina, piperazinona, dicetopiperazina, metatiazan uno, morfolina, tiomorfolina, fenol, dihidropirano, quinolina, isoquinolina, quinolinona, isoquinolinona, quinolona, quinazolinona, quinoxalinona, benzopiperazinona, quinazolinadiona, benzazepina y azepina, y en el que dicho soporte comprende preferiblemente al menos dos grupos y andamio reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, amino, tiol, aldehído, halógeno, nitro, ciano, amido, urea, carbonato, carbamato, isocianato, sulfona, sulfonato, sulfonamida, sulfóxido, etc., para la reacción con dicho uno o más reactivos.

50 **[0389]** Las bibliotecas de compuestos se pueden dividir o enriquecer con la selección de posibles "candidatos de plomo" o "fármacos candidatos" como resultado. La identificación de "candidatos de plomo" o "fármacos candidatos" resultan típicamente cuando se forma una asociación entre un miembro de molécula pequeña de la biblioteca de compuestos y un compuesto diana.

55 **[0390]** Una "biblioteca" es una colección de compuestos de la biblioteca, tales como una colección de diferentes moléculas pequeñas. La biblioteca puede ser virtual, en que es una recogida in silico o electrónica de estructuras usadas para el análisis computacional como se describe en el presente documento. La biblioteca es preferiblemente física, en que el conjunto de pequeñas moléculas se sintetizan, se aíslan, o se purifican.

60 **[0391]** Un "candidato de plomo" es un compuesto de la biblioteca, tal como una pequeña molécula, que se une a una molécula diana biológica y está diseñada para modular la actividad de una proteína diana. Un candidato de plomo puede ser utilizado para desarrollar un candidato a fármaco, o un fármaco que se utiliza para tratar un trastorno o enfermedad en un animal, incluyendo, por ejemplo, mediante la interacción con una proteína de dicho animal, o con un organismo bacteriano, viral, fúngico, u otro organismo que puede estar implicado en dicho trastorno o enfermedad de los animales, y que se selecciona para la prueba adicional, ya sea en las células, en modelos animales, o en el organismo objetivo. Un candidato plomo también se puede usar para desarrollar composiciones
65

para modular enfermedades o trastornos de plantas, incluyendo, por ejemplo, mediante la modulación de la actividad de proteína de planta, o mediante la interacción con un organismo bacteriano, viral, fúngico, u otro organismo implicado en dicha enfermedad o trastorno.

5 **[0392]** Un "fármaco candidato" es un candidato de plomo que tiene actividad biológica contra una molécula diana biológica y tiene propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad) apropiadas para que pueda evaluarse en un animal, incluyendo un ser humano, los estudios clínicos en una aplicación terapéutica designada.

10 **[0393]** Una "biblioteca de compuestos" es un grupo que comprende más de un compuesto, tal como más de una molécula pequeña diferente, que se utiliza para el descubrimiento de fármacos. Los compuestos de la biblioteca pueden ser moléculas pequeñas diseñadas para ser vinculadas a otros compuestos o moléculas pequeñas, o los compuestos pueden ser moléculas pequeñas diseñadas para ser utilizadas sin vinculación con otras moléculas pequeñas.

15 **[0394]** Una "pluralidad" es más que uno del sustantivo que modifica "pluralidad" en la frase.

[0395] El término "obtener" se refiere a cualquier método de obtención de, por ejemplo, una molécula pequeña, una biblioteca de tales moléculas pequeñas diferentes, o una molécula diana. El método utilizado para obtener tales compuestos, moléculas diana biológicas, o bibliotecas, puede comprender la síntesis, la compra, o cualquier medio que pueda obtener los compuestos, moléculas diana biológicas, o bibliotecas.

20 **[0396]** Por "actividad en contra" se entiende que un compuesto puede tener actividad de unión mediante la unión a una molécula diana biológica, o puede tener un efecto sobre la actividad enzimática u otra actividad biológica de una diana, cuando está presente en un ensayo de actividad de destino. La actividad biológica y la actividad bioquímica se refieren a cualquier actividad in vivo o in vitro de una molécula biológica diana. Los ejemplos no limitantes incluyen la actividad de una molécula diana en un ensayo in vitro celular, nivel de organismo. Como un ejemplo no limitativo con una proteína enzimática como la molécula diana, la actividad incluye al menos la unión de la molécula diana a uno o más sustratos, la liberación de un producto o reactivo por la molécula diana, o la actividad catalítica global de la molécula diana. Estas actividades se pueden acceder directamente o indirectamente en un ensayo basado in vitro o celular, o, alternativamente, en un ensayo fenotípico basado en el efecto de la actividad en un organismo. Como un ejemplo adicional no limitante en el que la molécula diana es una quinasa, la actividad incluye al menos la unión de la quinasa a su polipéptido diana y/u otro sustrato (tal como ATP como un ejemplo no limitativo), así como la actividad real de fosforilación de un polipéptido diana.

35 **[0397]** La obtención de un cristal de una molécula diana biológica en asociación con, o en la interacción con una molécula pequeña de ensayo incluye cualquier método de obtención de un compuesto en un cristal, en asociación o interacción con una proteína diana. Este método incluye empapar un cristal en una solución de uno o más compuestos potenciales, o ligandos, o la incubación de una proteína diana en presencia de uno o más compuestos potenciales, o ligandos.

40 **[0398]** Por "o" se entiende uno, u otro miembro de un grupo, o más de un miembro. Por ejemplo, A, B, o C, puede indicar cualquiera de los siguientes: A solo; B solo; C solo; A y B; B y C; A y C; A, B, y C.

45 **[0399]** "Asociación" se refiere a la situación de dos o más moléculas que están en estrecha proximidad entre sí. Las dos moléculas pueden estar asociadas de forma no covalente, por ejemplo, por enlaces de hidrógeno, van der Waals, interacciones electrostáticas o hidrofóbicas, o covalentemente.

50 **[0400]** "Sitio activo" se refiere a un sitio en una proteína diana que se asocia con un sustrato para la actividad de la proteína diana. Este sitio puede incluir, por ejemplo, residuos que participan en la catálisis, así como los residuos que participan en la unión a un sustrato. Los inhibidores pueden unirse a los residuos de sitio activo.

55 **[0401]** "Sitio de unión" se refiere a una región en una proteína diana, que, por ejemplo, se asocia con un ligando tal como un sustrato natural, sustrato no natural, inhibidor, análogo de sustrato, agonista o antagonista, proteína, cofactor o molécula pequeña, así como, opcionalmente, además, diversos iones o agua, y/o tiene una cavidad interna suficiente para unir una molécula pequeña y puede utilizarse como una diana para fármacos de unión. El término incluye el sitio activo, pero no se limita de este modo.

60 **[0402]** "Cristal" se refiere a una composición que comprende una molécula diana biológica, incluyendo, por ejemplo, los objetivos de los receptores de fármacos macromoleculares, incluyendo la proteína, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, polipéptidos, y dianas de ácido nucleico, por ejemplo, pero no limitado a, ADN, ARN, y subunidades ribosomales, y carbohidratos objetivos, por ejemplo, pero no limitado a, glicoproteínas, forma cristalina. El término "cristal" incluye cristales nativos, y los cristales de derivados de átomos pesados, como se define aquí. La discusión a continuación a menudo utiliza una proteína diana como un ejemplo a modo de ejemplo, y no limitativo. La discusión se aplica de una manera análoga a todas las posibles moléculas diana.

65

[0403] "Alquilo" y "alcoxi", usado solo o como parte de un resto más grande se refiere tanto a cadenas lineales como ramificadas que contienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. "Alquilo inferior" y "alcoxi inferior" se refieren a grupos alquilo o alcoxi que contienen de uno a aproximadamente cuatro átomos de carbono.

5 **[0404]** "Cicloalquilo", "ciclilo", o "cicloalquenilo" se refieren a grupos alquilo o alquenilo cíclicos que contienen de aproximadamente tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. "Ciclilo inferior", "cicloalquilo inferior" o "cicloalquenilo inferior" se refieren a grupos cíclicos que contienen de aproximadamente tres a aproximadamente seis átomos de carbono.

10 **[0405]** "Alquenilo" y "alquinilo" se usan solos o como parte de un resto mayor, incluirán cadenas tanto lineales como ramificadas que contienen de aproximadamente dos a aproximadamente ocho átomos de carbono, con uno o más enlaces insaturados entre los carbonos. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" incluyen grupos alquenilo y alquinilo que contienen de aproximadamente dos a aproximadamente cinco átomos de carbono.

15 **[0406]** "Halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

[0407] "Grupo de unión" de un complejo bifuncional significa un resto orgánico que conecta dos partes del complejo bifuncional, típicamente la molécula pequeña y el identificador de oligonucleótidos. Los enlazadores son típicamente compuestos por un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-O-CH₂- o una cadena de átomos, tales como una cadena de alquilideno. La masa molecular de un enlazador está típicamente en el intervalo de aproximadamente 14 a aproximadamente 200. Los ejemplos de enlazadores son conocidos por los de experiencia ordinaria en la técnica e incluyen, pero no se limitan a una cadena de C₁₋₆ alquilideno saturado o insaturado que está opcionalmente sustituida, y en el que hasta dos carbonos saturados de la cadena están reemplazados opcionalmente por --C(=O)--, --CONH--, CONHNH--, --CO₂--, --NHCO₂--, --O--, --NHCONH--, --O(C=O)--, --O(C=O)NH--, --NHNH--, --NHCO--, --S--, --SO--, --SO₂--, --NH--, --SO₂NH--, o NHSO₂--.

[0408] Un valor de LogP puede ser, por ejemplo, un valor calculado Log P, por ejemplo, uno determinado por un programa de ordenador para la predicción de Log P, el logaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua que se utiliza comúnmente como un descriptor empírico para predecir la biodisponibilidad (por ejemplo Lipinski's Rule of 5; Lipinski, CA; Lombardo, F.; Dominy, BW; Feeney, PJ (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Delivery Rev. 23, 3-25). El valor de logP calculado puede, por ejemplo, ser el valor SlogP. SlogP se implementa en el paquete de software MOE de Chemical Computing Group, www.chemcomp.com. SlogP se basa en un modelo de contribución atómica (Wildman, SA, Crippen, GM; Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions; J. Chem. Inf. Comput. Sci, 39 (5), 868-873 (1999)).

Resto enlazador de un complejo bifuncional

40 **[0409]** El complejo bifuncional naciente que comprende un sitio de reacción química y un sitio de cebado para la adición enzimática de una etiqueta también puede comprender un resto de unión que conecta el sitio de reacción química y el sitio de cebado.

45 **[0410]** En algunas realizaciones es preferible que el enlazador se asegure de que un grupo reactivo o un bloque de construcción (reactivo) o una molécula codificada está separado de la etiqueta. En algunas formas de realización también es preferible que el enlazador se asegure de que un grupo reactivo, un bloque de construcción (reactivo) o una molécula codificada pueden interactuar eficientemente con otro objeto, como un objetivo usado para la selección de cribado/afinidad.

50 **[0411]** El enlazador puede estar compuesto por uno o más átomos. El enlazador puede incluir unidades de monómero tal como un péptido, proteína, hidratos de carbono y los hidratos de carbono sustituidos, un nucleótido, o cualquier unidad sintetizada utilizando la química orgánica y/o inorgánica - tales como etilenglicol; 1,3-propilenglicol; 1,4-propilenglicol; 1,5-pentilenglicol. Cualquier unidad puede estar en forma sustituida, por ejemplo, 1,3-propilenglicol sustituido con hidroxilo en la posición 2 (propano-1,2,3-triol). El enlazador puede incluir también un polímero tal como un polímero orgánico, por ejemplo, un polietilenglicol, un polipéptido, o un oligonucleótido, de polivinilo, acetileno o poliacetileno, arilo/heteroarilo y arilo sustituido/hetarilo, éteres y poliéteres tales como por ejemplo polietilenglicol y poliéteres sustituidos, aminas, poliaminas y poliaminas sustituidas, oligonucleótidos de una o de doble cadena, y poliamidas y polipéptidos naturales y no naturales. El enlazador puede contener cualquier combinación de unidades monoméricas y poliméricas. El enlazador también puede contener unidades de ramificación. El enlazador puede ser flexible o rígido y contener partes flexibles y/o rígidas. El enlazador puede estar unido a uno o más grupos reactivos por uno o más átomos. Por otra parte, el enlazador puede contener uno o más grupos reactivos. El enlazador puede estar unido a la etiqueta a través de uno o más átomos, por ejemplo, a través de un grupo fosfato.

55 El punto de unión puede ser en cualquier parte de las etiquetas, tal como un fosfato 5' o 3', un OH 5' o 3', carbono, oxígeno o nitrógeno 5' en uno o más nucleótidos. El enlazador se puede unir una o más etiquetas tales como ambas cadenas de una etiqueta de doble enlazador. La cadena puede estar unida a la etiqueta por uno o más enlaces covalentes y/o uno o más enlaces no covalentes, por ejemplo, el enlazador puede incluir un resto de biotina que

puede unirse de forma no covalente a una molécula de estreptavidina unida a la etiqueta. Preferiblemente, la longitud del enlazador está en el intervalo de 1-50 angstrom, más preferiblemente 5-30 angstrom, lo más preferiblemente 10-25 angstrom. Preferiblemente, el ligador separa el punto de fijación enlazador-etiqueta a partir de un grupo reactivo por 5-50 enlaces atómicos, más preferiblemente, por 10-30 enlaces atómicos, lo más preferiblemente por 15-25 enlaces atómicos. Preferentemente, el enlazador se prepara a partir de ácido diisopropilofosforamidoso 2-ciano-etilo éster 2-[2-(2-{2-[2-((4-metoxi-fenilo)-difenilo-metilo)-amino]-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etilo éster o compuesto similar. Preferentemente, el enlazador contiene la estructura de 2-[2-(2-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi)-etoxi]-etanol.

[0412] Conectores escindibles pueden escindirse en cualquier número de maneras, por ejemplo, por fotólisis o temperatura aumentada, o por la adición de ácido, base, enzimas, ribozimas, otros catalizadores, o cualesquiera otros agentes.

[0413] Para mantener un enlace físico entre el identificador y la molécula codificada (en el caso de la síntesis del paso 2, la plantilla y la molécula codificada), se necesita al menos un enlazador no escindible. El enlazador no escindible puede por supuesto ser escindible bajo ciertas condiciones, pero no es escindible bajo las condiciones que conducen a la molécula bi-funcional empleada en el cribado. Este enlazador no escindible es preferiblemente flexible, lo que permite exponer la molécula codificada de una manera óptima.

[0414] Bajo ciertas condiciones puede ser deseable ser capaz de escindir el enlazador antes, durante o después de la proyección de la biblioteca que se ha hecho, por ejemplo con el fin de realizar un análisis de espectrometría de masas de la molécula codificada sin el identificador adjunto, o para realizar otros tipos de ensayos en la molécula codificada libre.

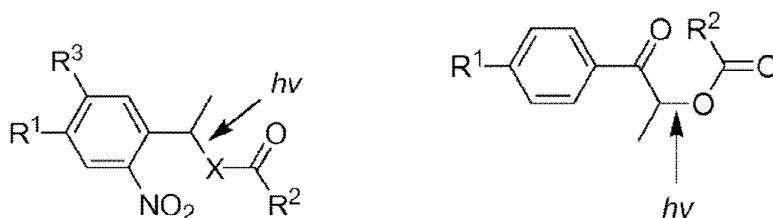
[0415] El resto de unión en una realización separa el sitio de cebado desde el sitio de reacción química para permitir que una enzima lleve a cabo la adición de etiquetas y proporcionan una región de hibridación. El resto de unión puede ser una secuencia de ácido nucleico, tal como un oligonucleótido. La longitud del oligonucleótido es preferiblemente adecuado para la hibridación con un oligonucleótido complementario, es decir, el número de nucleótidos en el resto de enlace es adecuadamente 2 o más, tales como 3 o más, por ejemplo 4 o más, tal como de 5 o más, por ejemplo 6 o más, tales como 7 o más, por ejemplo 8 o más nucleótidos.

[0416] En una cierta realización, el resto de unión está unido al sitio de reacción química mediante un espaciador que comprende un ligador selectivamente escindible para permitir la liberación de la molécula del oligonucleótido identificador en una etapa posterior a la formación del complejo bifuncional final. El enlazador escindible puede ser escindible selectivamente, es decir, condiciones se pueden seleccionar que sólo escinden ese enlazador particular.

[0417] Los ligadores escindibles pueden seleccionarse de una variedad de estructuras químicas. Ejemplos de ligadores incluyen, pero no se limitan a, ligadores que tienen un sitio de escisión enzimática, ligadores que comprenden un componente químico degradable, ligadores escindibles por radiación electromagnética.

Ejemplos de ligadores escindibles por radiación electromagnética (luz)

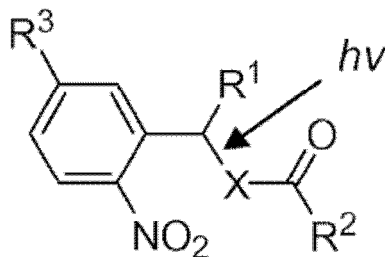
[0418] o-nitrobencilo
p-alcoxi



o-nitrobencilo en la posición exo

5

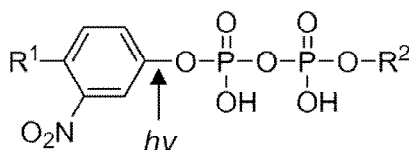
10



15

[0419] Para más detalles véase Holmes CP. J. Org. Chem. 1997, 62, 2370-2380 3-nitrofeniloxi

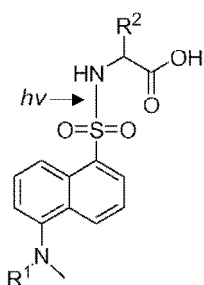
20



25

[0420] Para más detalles véase Rajasekharan Pillai, V.N. Synthesis. 1980, 1-26
Derivados de dansilo:

30

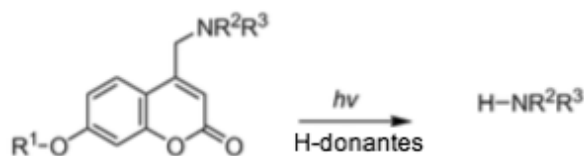


35

40

[0421] Para más detalles véase Rajasekharan Pillai, V.N. Synthesis. 1980, 1-26
Derivados cumarínicos

45



50

[0422] Para más detalles véase R.O. Schoenleber, B. Giese. Synlett 2003, 501-504

55

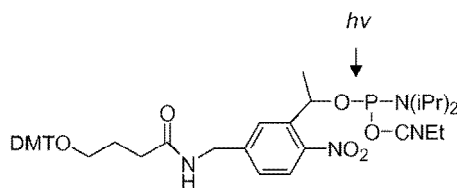
[0423] R¹ y R² pueden ser cualquier molécula o entidad química (CE), tales como los ejemplificados anteriormente en este documento en la sección A (reacciones de acilación), respectivamente. Por otra parte, R¹ y R² pueden ser la diana o un soporte sólido, respectivamente. R³ puede ser, por ejemplo H o OCH₃ independientemente de R¹ y R². Si X es O entonces el producto será un ácido carboxílico. Si X es NH el producto será una carboxamida.

60

[0424] Un ejemplo específico es el PC Spacer Phosphoramidite (Glen catálogo de investigación # 10-4913-90) que puede introducirse en un oligonucleótido durante la síntesis y escindir-se por sometimiento a la muestra en agua para Luz ultravioleta (□ 300-350 nm) durante 30 segundos a 1 minuto.

65

5



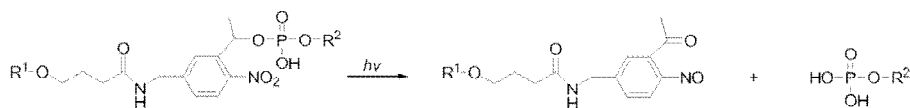
10

DMT = 4,4'-Dimetoxitritilo
iPr = Isopropilo
CNEt = Cianoetilo

15

[0425] La anterior fosforamidita de espaciador PC se incorpora adecuadamente en una biblioteca de complejos en una posición entre el identificador y el candidato potencial de drogas. El espaciador puede ser escindido de acuerdo con la siguiente reacción.

20



25

[0426] R¹ y R² puede ser cualquier molécula o entidad química (CE), tales como los ejemplificados en este documento anteriormente en la sección A (reacciones de acilación). Por otra parte, R¹ y R² pueden ser la diana o un soporte sólido, respectivamente. En un aspecto preferido R² se encuentra un identificador de oligonucleótido y el R¹ es la molécula. Cuando se escinde el enlazador se genera un grupo de fosfato permitiendo permitiendo otras reacciones biológicas. Como un ejemplo, el grupo fosfato puede ser posicionado en el extremo 5' de un oligonucleótido que permite que tenga lugar un proceso de ligación enzimática.

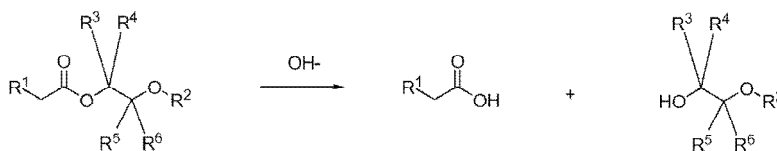
30

Ejemplos de ligadores escindibles por agentes químicos:

35

[0427] Enlazadores de éster pueden ser escindidos por ataque nucleófilo usando iones por ejemplo hidróxido. En la práctica esto se puede lograr sometiendo el complejo de ligando-diana a una base para un corto período.

40



45

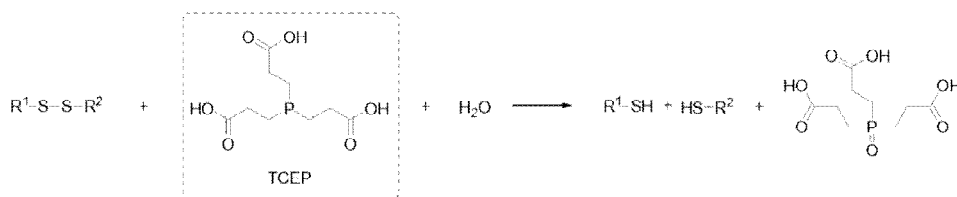
[0428] R¹ y R² pueden ser el candidato farmacológico potencial o el identificador, respectivamente. R⁴⁻⁶ pueden ser cualquiera de los siguientes: H, CN, F, NO₂, SO₂NR₂.

50

[0429] Enlazadores de disulfuro eficiente pueden escindirse/reducirse en Tris(2-carboxietilo)fosfina (TCEP). TCEP reduce de forma selectiva y completamente incluso los disulfuros de alquilo solubles en agua más estable en un amplio rango de pH. Estas reducciones requieren con frecuencia menos de 5 minutos a temperatura ambiente. TCEP es un agente reductor no volátil e inodoro y a diferencia de otros agentes reductores, es resistente a la oxidación del aire. Trialquilfosfinas tales como TCEP son estables en solución acuosa, selectivamente reducen los enlaces de disulfuro, y son esencialmente no reactivos hacia otros grupos funcionales que se encuentran comúnmente en las proteínas.

55

60



65

[0430] Más detalles sobre la reducción de los enlaces disulfuro se pueden encontrar en Kirley, TL (1989), la reducción y el marcaje fluorescente de proteínas que contienen cist(e)ína para el análisis estructural posterior, Anal.

Biochem. 180, 231 y Levison, ME, et al. (1969), Reduction of biological substances by water-soluble phosphines: Gamma-globulin. Experientia 25, 126-127.

Enlazadores escindibles por enzimas

[0431] El enlazador que conecta el candidato potencial fármaco con el identificador o el soporte sólido y la diana puede incluir una región de péptido que permite una escisión específica usando una proteasa. Esta es una estrategia bien conocida en la biología molecular. Proteasas específicas de sitio y sus secuencias de aminoácidos diana cognados se utilizan a menudo para eliminar las etiquetas de proteínas de fusión que facilitan la expresión mejorada, la solubilidad, la secreción o purificación de la proteína de fusión.

[0432] Varias proteasas se pueden utilizar para llevar a cabo una escisión específica. La especificidad es especialmente importante cuando el sitio de escisión se presenta junto con otras secuencias tales como por ejemplo las proteínas de fusión. Varias condiciones se han optimizado con el fin de mejorar la eficacia de escisión y controlar la especificidad. Estas condiciones están disponibles y conocidas en la técnica.

[0433] Enteroquinasa es un ejemplo de una enzima (proteasa serina) que corta una secuencia de aminoácidos específica. Sitio de reconocimiento de enteroquinasa es Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (DDDDK, SEQ ID NO: 537), y se escinde C-terminal de Lys. Enteroquinasa recombinante purificada está comercialmente disponible y es altamente activa en amplios intervalos de pH (pH 4,5-9,5) y temperatura (4-45°C).

[0434] La proteasa de inclusión nuclear de virus del grabado del tabaco (TEV) es proteasas disponibles en el mercado y bien conocidas que pueden usarse para cortar a una secuencia de aminoácidos específica. La proteasa TEV escinde la secuencia Glu-Asn-Leu-Tyr-Phe-Gln-Gly/Ser (ENLYFQG/S, SEQ ID NO: 538) entre Gln-Gly o Gln-Ser con alta especificidad.

[0435] Otra proteasa conocida es la trombina que escinde específicamente la secuencia Leu-Val-Pro-Arg-Gly-Ser (LVPAGS, SEQ ID NO: 539) entre Arg-Gly. La trombina también se ha utilizado para la escisión de proteínas de fusión recombinantes. Otras secuencias también se pueden utilizar para la escisión de trombina; estas secuencias son más o menos específicas y más o menos de manera eficiente escindidas por la trombina. La trombina es una proteasa altamente activa y diversas condiciones de reacción son conocidas por el público.

[0436] El factor de coagulación activado FX (FXa) también es conocido por ser una proteasa específica y útil. Esta enzima escinde C-terminal de Arg en la secuencia Ile-Glu-Gly-Arg (IEGR, SEQ ID NO: 540). FXa se utiliza con frecuencia para cortar entre las proteínas de fusión se producen proteínas con la tecnología recombinante. Otras secuencias de reconocimiento también se pueden utilizar para FXa.

[0437] Otros tipos de enzimas proteolíticas se pueden utilizar también que reconocen secuencias de aminoácidos específicas. Además, las enzimas proteolíticas que escinden secuencias de aminoácidos de una manera no específica también se pueden utilizar sólo si el enlazador contiene una secuencia de aminoácidos en la molécula compleja.

[0438] Otro tipo de moléculas tales como ribozimas, anticuerpos catalíticamente activos, o lipasas también se puede utilizar. El único requisito previo es que la molécula catalíticamente activa puede escindir la estructura específica utilizada como el enlazador, o como parte del ligador, que conecta la región de codificación y la molécula mostrada o, en la alternativa del soporte sólido y la diana. Además, una variedad de endonucleasas está disponible que reconoce y rompe un ácido nucleico de doble cadena que tiene una secuencia específica de nucleótidos.

Moléculas

[0439] Una molécula puede estar formada por la reacción de uno o más grupos reactivos en uno o más reactivos o una molécula puede ser formada por la reacción de uno o más grupos reactivos en uno o más reactivos y uno o más sitios de reacción química.

[0440] Una molécula puede comprender uno o más átomos y uno o más enlaces, en los que tales enlaces entre los átomos pueden opcionalmente ser enlaces simples, dobles enlaces o triples enlaces y una combinación de los mismos, en el que dichos átomos pueden comprender carbono, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre, selenio, flúor, cloro, bromo, yodo, borano, hidruro de estaño, litio, sodio, potasio, kalium, calcio, bario, estroncio, incluyendo cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, una molécula puede comprender otros átomos en el sistema periódico.

[0441] En una o más realizaciones, un grupo reactivo puede comprender uno o más átomos y uno o más enlaces, en los que tales enlaces entre los átomos pueden ser opcionalmente enlaces simples, dobles enlaces o triples enlaces y una combinación de los mismos, en la que dichos átomos pueden comprender carbono, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre, selenio, flúor, cloro, bromo, yodo, borano, hidruro de estaño, litio, sodio, potasio, kalium, calcio, bario, estroncio. En realizaciones adicionales, una molécula puede comprender otros átomos en el sistema

periódico.

5 **[0442]** En una o más realizaciones, un sitio de reacción química puede comprender uno o más átomos y uno o más enlaces, en los que tales enlaces entre los átomos pueden ser opcionalmente enlaces simples, dobles enlaces o triples enlaces y una combinación de los mismos, en la que dichos átomos pueden comprender carbono, silicio, nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre, selenio, flúor, cloro, bromo, yodo, borano, hidruro de estaño, litio, sodio, potasio, kalium, calcio, bario, estroncio. En realizaciones adicionales, una molécula puede comprender otros átomos en el sistema periódico.

10 **[0443]** En una o más realizaciones, la molécula comprende la molécula, que se puede formar después de la reacción de uno o más reactivos con uno o más sitios de reacción química, en donde la molécula está unida a través de un enlazador a un oligonucleótido de visualización opcionalmente unido covalentemente a una o más etiquetas.

15 **[0444]** En una o más realizaciones, la molécula comprende el motivo químico formado por reacción de grupos reactivos que comprenden átomos que participan en la reacción entre uno o más grupos reactivos en uno o más reactivos y uno o más sitios de reacción química.

20 **[0445]** En una realización, la molécula comprende una carboxamida. En otra realización, la molécula comprende una sulfonamida. En una realización adicional, la molécula comprende un grupo urea. En realizaciones adicionales, la molécula comprende una amina. En otra realización, la molécula comprende un éter. En una realización adicional, la molécula comprende un éster, por ejemplo, un éster de ácido carboxílico. En una realización adicional, la molécula comprende un alqueno. En una realización adicional, la molécula comprende un alquino. En una realización adicional, la molécula comprende un alcano. En una realización adicional, la molécula comprende un tioéter. En una realización adicional, la molécula comprende una sulfona. En una realización adicional, la molécula comprende un sulfóxido. En una realización adicional, la molécula comprende una sulfonamida. En una realización adicional, la molécula comprende un carbamato. En una realización adicional, la molécula comprende un carbonato. En una realización adicional, la molécula comprende un 1,2-diol. En una realización adicional, la molécula comprende un 1,2-dioxoalcano. En una realización adicional, la molécula comprende una cetona. En una realización adicional, la molécula comprende una imina. En una realización adicional, la molécula comprende una hidrazona. En una realización adicional, la molécula comprende una oxima. En una realización adicional, la molécula comprende un aminohetareno.

35 **[0446]** En una realización, la molécula comprende una estructura cíclica tal como un anillo de 3-40 miembros, como por ejemplo un anillo de 18-40 miembros, como por ejemplo un anillo de 3-7 miembros, por ejemplo un anillo de 8-24 miembros, por ejemplo un anillo de 8-18 miembros, por ejemplo un anillo de 8-14 miembros, por ejemplo un anillo de 5-7 miembros, tal como por ejemplo un anillo de 3 miembros, por ejemplo un anillo de 4 miembros, por ejemplo un anillo de 5 miembros, para ejemplo un anillo de 6 miembros, por ejemplo un anillo de 7 miembros, por ejemplo un anillo de 8 miembros, por ejemplo un anillo de 9 miembros, por ejemplo un anillo de 10 miembros, por ejemplo un anillo de 11 miembros, por ejemplo un anillo de 12 miembros, por ejemplo un anillo de 13 miembros, por ejemplo un anillo de 14 miembros, por ejemplo un anillo de 15 miembros, por ejemplo un anillo de 16 miembros, por ejemplo un anillo de 17 miembros, por ejemplo un anillo de 18 miembros.

40 En una realización, la molécula comprende una estructura cíclica, por ejemplo un anillo alifático, por ejemplo un anillo aromático, por ejemplo un anillo parcialmente insaturado y una combinación de los mismo. En una realización, la molécula que comprende un anillo de 3 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de anillo de nitrógeno, por ejemplo uno o más átomos de anillo de azufre.

45 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 4 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de anillo de nitrógeno, por ejemplo uno o más átomos de azufre del anillo. En una realización, la molécula que comprende un anillo de 5 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de anillo de nitrógeno, por ejemplo uno o más átomos de anillo de azufre.

50 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 6 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

55 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 7 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más de azufre anular átomos.

60 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 8 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

65 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 9 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más de azufre anular átomos.

En una realización, la molécula que comprende un anillo de 10 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el

anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

En una realización, la molécula que comprende un anillo de 11 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más átomos de azufre anular.

5 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 12 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

En una realización, la molécula que comprende un anillo de 13 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más átomos de azufre anular.

10 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 14 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

En una realización, la molécula que comprende un anillo de 15 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más átomos de azufre anular.

15 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 16 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

En una realización, la molécula que comprende un anillo de 17 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo uno o más átomos de azufre anular.

20 En una realización, la molécula que comprende un anillo de 18 miembros que comprende uno o más átomos de carbono en el anillo y opcionalmente uno o más heteroátomos, por ejemplo uno o más átomos de oxígeno en el anillo, por ejemplo uno o más átomos de nitrógeno del anillo, por ejemplo, uno o más átomos de anillo de azufre.

[0447] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un pirrol, un tetrahidrofurano, un tetrahidropirano, un furano, una tiofeno, un pirazol, un imidazol, una furazano, un oxazol, un isoxazol, un tiazol, un isotiazol, un 1,2,3-triazol, un 1,2,4-triazol, un 1,2,3-oxadiazol, 1, 2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, un tetrazol, una piridina, una piridazina, una pirimidina, una pirazina, una piperidina, una piperazina, una morfolina, una tiomorfolina, un indol, un isoindol, un indazol, una purina, una indolizina, una purina, una quinolina, una isoquinolina, una quinazolina, una pteridina, una quinolizina, un carbazol, un fenazina, una fenotiazina, una fenantridina, un cromano un oxolano, un dioxina, una aziridina, un oxirano, una azetidina, una azepina, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes.

[0448] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un benzopirrol, un benzotetrahidrofurano, un benzotetrahidropirano, una benzofurano, un benzotiofeno, un benzopirazol, un benzoimidazol, un benzofurazano, un benzooxazol, un benzoisoxazol, un benzotiazol, un benzoisotiazol, un benzo1,2,3-triazol, una benzopiridina, una benzopiridazina, una benzopirimidina, una benzopirazina, una benzopiperidina, una benzopiperazina, una benzomorfolina, una benzotiomorfolina, un benzoindol, un benzoisoindol, un benzoindazol, una benzoindolizina, una benzoquinolina, una benzoisoquinolina, una benzoquinazolina, una benzopteridina, una benzoquinolicina, un benzocarbazol, una benzofenazina, una benzofenotiazina, una benzofenantridina, un benzocroman, una benzooxolano, una benzodioxina, una benzoazetidina, una benzazepina, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

[0449] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un piridopirrol, un piridotetrahidrofurano, un piridotetrahidropirano, un piridofurano, un piridotiofeno, un piridopirazol, un piridoimidazol, un piridofurazano, un piridooxazol, un piridoisoxazol, un piridotiazol, un piridoisotiazol, un pirido1,2,3-triazol, una piridopiridina, una piridopiridazina, una piridopirimidina, una piridopirazina, una piridopiperidina, una piridopiperazina, una piridomorfolina, una piridotiomorfolina, un piridoindol, un piridoisoindol, un piridoindazol, una piridoindolizina, una piridoquinolina, una piridoisoquinolina, una piridoquinazolina, una piridopteridina, una piridoquinolizina, un piridocarbazol, una piridofenazina, una piridofenotiazina, una piridofenantridina, un piridocroman una piridooxolano, una piridodioxina, una piridoazetidina, una piridoazepina, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes.

[0450] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un pirrolopirrol, un pirrolotetrahidrofurano, un pirrolotetrahidropirano, un pirrolofurano, un pirrolotiofeno, un pirrolopirazol, un pirroloimidazol, un pirrolofurazano, un pirrolooxazol, un pirroloisoxazol, un pirrolotiazol, un pirroloisotiazol, un pirrolo1,2,3-triazol, una pirrolopiridina, una pirrolopiridacina, una pirrolopirimidina, una pirrolopirazina, una pirrolopiperidina, una pirrolopiperazina, una

pirrolomorfolina, una pirrolotiomorfolina, un pirroloindol, un pirroloisindol, un pirroloinadazol, una pirroloindolizina, una pirroloquinolina, un pirroloisoquinolina, una pirroloquinazolina, una pirrolopteridina, una pirroloquinolizina, un pirrolocarbazol, una pirrolofenazina, una pirrolofenotiazina, una pirrolofenantridina, un pirrolocromano un pirrolooxolano, una pirrolodioxina, una pirroloazetidina, una pirroloazepina, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes.

[0451] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un furopirrol, un furotetrahidrofurano, un furotetrahidropirano, un furofurano, un furotiofeno, un furopirazol, un furoimidazol, un furofurazano, un furooxazol, un furoisoxazol, un furotiazol, un furoisotiazol, un furo1,2,3-triazol, una furopiridina, una furopiridazina, una furopirimidina, una furopirazina, una furopiperidina, una furopiperazina, una furomorfolina, una furotiomorfolina, un furoindol, un furoisindol, un furoindazol, una furoindolizina, una furoquinolina, una furoisoquinolina, una furoquinazolina, una furopteridina, una furoquinolizina, un furocarbazol, una furofenazina, una furofenotiazina, una furofenantridina, un furocromano un furooxolano, una furodioxina, una furoazetidina, una furoazepina, que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes.

[0452] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un tienopirrol, un tienotetrahidrofurano, un tienotetrahidropirano, un tienofurano, un tienotiofeno, un tienopirazol, un tienoimidazol, un tienofurazano, un tienooxazol, un tienoisoxazol, un tienotiazol, un tienoisotiazol, un tieno1,2,3-triazol, una tienopiridina, una tienopiridazina, una tienopirimidina, una tienopirazina, una tienopiperidina, una tienopiperazina, una tienomorfolina, una tienotiomorfolina, un tienoindol, un tienoisindol, un tienoindazol, una tienoindolizina, una tienoquinolina, una tienoisoquinolina, una tienoquinazolina, una tienopteridina, una tienoquinolizina, un tienocarbazol, una tienofenazina, una tienofenotiazina, una tienofenantridina, un tienocromano un tienooxolano, una tienodioxina, una tienoazetidina, una tienoazepina, que puede opcionalmente sustituirse por uno o más sustituyentes.

[0453] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un imidazopirrol, un imidazotetrahidrofurano, un imidazotetrahidropirano, un imidazofurano, un imidazotiofeno, un imidazopirazol, un imidazoimidazol, un imidazofurazano, un imidazooxazol, un imidazoisoxazol, un imidazotiazol, un imidazoisotiazol, un imidazo1,2,3-triazol, una imidazopiridina, una imidazopiridazina, una imidazopirimidina, una imidazopirazina, una imidazopiperidina, una imidazopiperazina, una imidazomorfolina, una imidazotiomorfolina, un imidazoindol, un imidazoisindol, un imidazoindazol, una imidazoindolizina, una imidazoquinolina, una imidazoisoquinolina, una imidazoquinazolina, una imidazopteridina, una imidazoquinolizina, un imidazocarbazol, una imidazofenazina, una imidazofenotiazina, una imidazofenantridina, un imidazocromano un imidazooxolano, una imidazodioxina, una imidazoazetidina, una imidazoazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0454] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un pirazolopirrol, un pirazolotetrahidrofurano, un pirazolotetrahidropirano, un pirazolofurano, un pirazolotiofeno, un pirazolopirazol, un pirazoloimidazol, un pirazolofurazano, un pirazolooxazol, un pirazoloisoxazol, un pirazolotiazol, un pirazoloisotiazol, un pirazolo1,2,3-triazol, una pirazolopiridina, una pirazolopiridazina, una pirazolopirimidina, una pirazolopirazina, una pirazolopiperidina, una pirazolopiperazina, una pirazolomorfolina, una pirazolotiomorfolina, un pirazoloindol, un pirazoloisindol, un pirazoloindazol, una pirazoloindolizina, una pirazoloquinolina, una pirazoloisoquinolina, una pirazoloquinazolina, una pirazolopteridina, una pirazoloquinolizina, un pirazolocarbazol, una pirazolofenazina, una pirazolofenotiazina, una pirazolofenantridina, un pirazolocromano un pirazolooxolano, una pirazolodioxina, una pirazoloazetidina, una pirazoloazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0455] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un oxazolopirrol, un oxazolotetrahidrofurano, un oxazolotetrahidropirano, un oxazolofurano, un oxazolotiofeno, un opirazol oxazol, un oxazoloimidazol, un oxazolofurazano, un oxazolooxazol, un oxazoloisoxazol, un oxazolotiazol, un oxazoloisotiazol, un oxazolo1,2,3-triazol, una oxazolopiridina, una oxazolopiridazina, una oxazolopirimidina, una oxazolopirazina, una oxazolopiperidina, una oxazolopiperazina, una oxazolomorfolina, un oxazolotiomorfolina, un oxazoloindol, un oxazoloisindol, un oxazoloindazol, una oxazoloindolizina, una oxazoloquinolina, una oxazoloisoquinolina, una oxazoloquinazolina, una oxazolopteridina, una oxazoloquinolizina, un oxazolocarbazol, una oxazolofenazina, una oxazolofenotiazina, una oxazolofenantridina, un oxazolocromano un oxazolooxolano, una oxazolodioxina, una oxazoloazetidina, una oxazoloazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0456] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado,

en el que dicha estructura de anillo puede comprender un isoxazolpirrol, un isoxazolotetrahidrofurano, un isoxazolotetrahidropirano, un isoxazolofurano, un isoxazolotiofeno, un isoxazolopirazol, un isoxazoloimidazol, un isoxazolofurazano, un isoxazolooxazol, un isoxazoloisoxazol, un isoxazolotiazol, un isoxazoloisotiazol, un isoxazolo1,2,3-triazol, una isoxazolopiridina, una isoxazolopiridazina, una isoxazolopirimidina, una isoxazolopirazina, una isoxazolopiperidina, una isoxazolopiperazina, una isoxazolomorfolina, una isoxazolotiomorfolina, un isoxazoloindol, un isoxazoloisindol, un isoxazoloindazol, una isoxazoloindolizina, una isoxazoloquinolina, una isoxazoloisoquinolina, una isoxazoloquinazolina, una isoxazolopteridina, una isoxazoloquinolizina, un isoxazolocarbazol, una isoxazolofenazina, una isoxazolofenotiazina, una isoxazolofenantridina, un isoxazolocromano un isoxazolooxolano, una isoxazolodioxina, una isoxazoloazetidina, una isoxazoloazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0457] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un tiaazolopirrol, un tiaazolotetrahidrofurano, un tiaazolotetrahidropirano, un tiaazolofurano, un tiaazolotiofeno, un tiaazolopirazol, un tiaazoloimidazol, un tiaazolofurazano, un tiaazolooxazol, un tiaazoloisoxazol, un tiaazolotiazol, un tiaazoloisotiazol, un tiaazolo1,2,3-triazol, una tiaazolopiridina, una tiaazolopiridazina, una tiaazolopirimidina, una tiaazolopirazina, una tiaazolopiperidina, una tiaazolopiperazina, una tiaazolomorfolina, una tiaazolotiomorfolina, un tiaazoloindol, un tiaazoloisindol, un tiaazoloindazol, una tiaazoloindolizina, una tiaazoloquinolina, una tiaazoloisoquinolina, una tiaazoloquinazolina, una tiaazolopteridina, una tiaazoloquinolizina, un tiaazolocarbazol, una tiaazolofenazina, una tiaazolofenotiazina, una tiaazolofenantridina, un tiaazolocromano un tiaazolooxolano, una tiaazolodioxina, una tiaazoloazetidina, una tiaazoloazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0458] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender un isotiaazolopirrol, un isotiaazolotetrahidrofurano, un isotiaazolotetrahidropirano, un isotiaazolofurano, un isotiaazolotiofeno, un isotiaazolopirazol, un isotiaazoloimidazol, un isotiaazolofurazano, un isotiaazolooxazol, un isotiaazoloisoxazol, un isotiaazolotiazol, un isotiaazoloisotiazol, un isotiaazolo1,2,3-triazol, una isotiaazolopiridina, una isotiaazolopiridazina, una isotiaazolopirimidina, una isotiaazolopirazina, una isotiaazolopiperidina, una isotiaazolopiperazina, una isotiaazolomorfolina, una isotiaazolotiomorfolina, un isotiaazoloindol, un isotiaazoloisindol, una isotiaazoloindazol, una isotiaazoloindolizina, una isotiaazoloquinolina, una isotiaazoloisoquinolina, una isotiaazoloquinazolina, una isotiaazolopteridina, una isotiaazoloquinolizina, un isotiaazolocarbazol, una isotiaazolofenazina, una isotiaazolofenotiazina, una isotiaazolofenantridina, un isotiaazolocromano un isotiaazolooxolano, una isotiaazolodioxina, una isotiaazoloazetidina, una isotiaazoloazepina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0459] En una realización, una molécula comprende por ejemplo una estructura de anillo completamente insaturado, por ejemplo una estructura de anillo totalmente saturado, por ejemplo una estructura de anillo parcialmente saturado, en el que dicha estructura de anillo puede comprender una isotiaazolopiridina, una isotiaazolopiridazina, una isotiaazolopirimidina, una isotiaazolopirazina, una isotiazolotriazina, una pirimidinopiridina, una pirimidinopiridazina, una pirimidinopirimidina, una pirimidinopirazina, una pirimidinotriazina, una pirazinopiridina, una pirazinopiridazina, una pirazinopirimidina, una pirazinopirazina, una pirazinotriazina, una piridazinopiridina, una piridazinopiridazina, una piridazinopirimidina, una piridazinopirazina, una piridazinotriazina, una triazinopiridina, una triazinopiridazina, una triazinopirimidina, una triazinopirazina, una triazinotriazina, que puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes.

[0460] En una realización, la molécula puede comprender una lactona, una lactama, un tetrahidrofurano 2-hidroxi, un tetrahidrofurano 2-alcoxi, un tetrahidropirano 2-hidroxi, un tetrahidropirano 2-alcoxi, un benceno, un naftaleno, un fenantreno, un antraceno, un ciclopentano, un ciclopenteno, una mezcla de ciclohexano, un ciclohexeno, un 1,3-ciclohexadieno, un 1,4-ciclohexadieno, un ciclopentadieno, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes.

[0461] En una realización, la molécula puede comprender un sistema monocíclico, un sistema bicíclico, un sistema tricíclico, un sistema espirocíclico, un sistema bicíclico condensado, en el que dichos sistemas cíclicos pueden comprender opcionalmente átomos de carbono, átomos de silicio, átomos de nitrógeno, átomos de fósforo, átomos de oxígeno, átomos de azufre, en el que dichos sistemas cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

[0462] En una realización adicional, dos o más estructuras cíclicas pueden enlazarse opcionalmente por uno o más enlaces que comprenden enlaces sencillos, dobles enlaces, triples enlaces y una combinación de los mismos, en que dichos sistemas cíclicos pueden comprender opcionalmente átomos de carbono, átomos de silicio, átomos de nitrógeno, átomos de fósforo, átomos de oxígeno, átomos de azufre, en que dichos sistemas cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes.

Resíntesis de complejos bifuncionales

[0463] En algunas realizaciones complejos bifuncionales únicos se resintetizan después de la síntesis y el análisis de una biblioteca. Los complejos bifuncional únicos pueden identificarse por secuencias de codones únicos. A continuación, es posible mezclar los complejos bifuncionales y luego enriquecer ciertos complejos bifuncionales de acuerdo con por ejemplo, afinidad por una diana, por ejemplo, mediante la realización de una selección de afinidad. Tales complejos bifuncionales enriquecidos entonces se pueden identificar, por ejemplo, por PCR cuantitativa, la hibridación o un método similar.

[0464] También se proporciona en la presente invención un método para obtener información sobre moléculas de presentación en su forma libre, es decir, sin un oligonucleótido identificador. Una molécula de visualización se puede sintetizar a partir de un complejo bifuncional naciente inicial con un enlazador escindible. El identificador o etiqueta de este complejo puede tener cualquier composición, por ejemplo, puede ser un oligonucleótido de cualquier longitud o secuencia, por ejemplo un oligonucleótido de 10-40 nucleótidos de longitud. Durante la síntesis el complejo bifuncional naciente puede ser purificado por filtración en gel (exclusión de tamaño) debido a que la masa de la etiqueta empleada, por ejemplo, 3.000 a 12.000 dalton permite la separación del complejo bifuncional naciente a partir de reactivos, componentes de tampón y otras entidades moleculares de pequeña masa, que por lo general tienen masas de menos de 1.000 daltons. Además, el uso de una etiqueta de oligonucleótido permite que la cantidad de material retenido durante la síntesis del complejo bifuncional que se estimó midiendo por ejemplo la densidad óptica (DO) de la ADN midiendo la absorbancia a 260 nm. Alternativamente, se utiliza una etiqueta de oligonucleótido con una etiqueta fácilmente medible tales como grupos de fósforo-32 o fluorescentes. Después de la síntesis y la posterior purificación del complejo bifuncional, el enlazador escindible se escinde por ejemplo, por radiación electromagnética, por lo cual se libera la molécula de presentación. La etiqueta puede ser entonces retirada de la solución que contiene la molécula de presentación, por ejemplo, por hibridación de la etiqueta a una anti-etiqueta de oligonucleótido complementaria unida a una fase sólida que puede ser fácilmente eliminada de la solución. La molécula de presentación se puede utilizar en cualquier ensayo para determinar alguna propiedad de la molécula de presentación tales como determinación de K_i frente a una enzima, determinación de K_d frente a una proteína u otro objetivo, o determinación de cualquier parámetro *in vitro* o biológico tal como el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). La eliminación de la etiqueta es ventajosa si el ensayo usado para medir alguna propiedad de la molécula de presentación es sensible a la presencia de ADN. Una ventaja del método de describir es que la escala de síntesis es del orden de nanomoles. Por tanto, sólo se requiere una pequeña cantidad de cada bloque de construcción (reactivo) usado para sintetizar el complejo bifuncional. También el edificio bloques (reactivos) utilizados para sintetizar la molécula de presentación puede ser etiquetada por cualquier método, por ejemplo, por átomos radiactivos; por ejemplo la molécula de presentación se puede sintetizar en uno o más bloques de construcción (reactivos) que contienen un átomo de hidrógeno-3 o de carbono-14. De este modo una molécula de presentación liberada puede ser utilizada en un ensayo que mide alguna propiedad de la molécula de presentación mediante la medición de la cantidad de marcador presente. Por ejemplo, la molécula de presentación puede ser aplicada en un lado de una capa de células confluentes Caco-2. Tras un período de incubación de la presencia del marcador (que refleja la presencia de molécula de presentación) se puede medir en cada lado de la capa de células confluentes. Dichas mediciones pueden ser informativas de la biodisponibilidad de la molécula de presentación. En otro ejemplo la molécula de presentación se aplica a las proteínas plasmáticas, por ejemplo, proteínas de plasma humano y la fracción de molécula de presentación unida a la proteína de plasma se puede determinar.

Síntesis de la biblioteca y etapas de procesamiento adicionales

[0465] Cuando una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes son sintetizados, los métodos de síntesis de división y mezcla se emplean. Una pluralidad de complejos bifuncionales nacientes obtenidos después de una primera ronda de síntesis se divide ("se escinde") en múltiples fracciones. En cada fracción, el complejo bifuncional naciente se hace reaccionar secuencialmente o simultáneamente con un reactivo diferente y una etiqueta de oligonucleótido correspondiente que identifica cada reactivo diferente.

[0466] Las moléculas (en relación a sus respectivos oligonucleótidos identificadores) producidas en cada una de las fracciones como se describe en este documento anteriormente y en la reivindicación 1, se combinan ("se agrupan") y luego se dividen de nuevo en múltiples fracciones. Cada una de estas fracciones se hace reaccionar con un reactivo adicional único (fracción específica) y un marcador de oligonucleótido de identificación de la sustancia reaccionante. El número de moléculas únicas presentes en la biblioteca del producto es una función del número de diferentes reactivos utilizados en cada ronda de la síntesis y el número de veces que se repite la puesta en común y proceso de división.

[0467] Cuando una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes son sintetizados, el método comprende las etapas de proporcionar en compartimentos separados complejos bifuncionales nacientes, comprendiendo cada uno un sitio de reacción química y un sitio de cebado para la adición enzimática de una etiqueta, y la realización en cualquier orden reacción en cada compartimento entre el sitio de reacción química y uno o más reactivos, y la adición enzimática el sitio de cebado de una o más etiquetas que identifican el uno o más reactivos que han participado en la síntesis de una molécula o un intermedio del mismo.

[0468] Los complejos bifuncionales nacientes en cada compartimento pueden ser idénticos o diferentes. En el caso de que el complejo bifuncional naciente se diferencia en el sitio de reacción química, el complejo bifuncional naciente

comprende adecuadamente una etiqueta de identificación de la estructura del sitio de reacción química. Similar, los reactivos aplicados en cada compartimento pueden ser idénticos o diferentes como puede ser el caso. Además, las condiciones de reacción en cada compartimento pueden ser similares o diferentes.

5 **[0469]** Por consiguiente, los contenidos de cualquiera de dos o más compartimentos pueden ser mezclados y posteriormente divididos en una serie de compartimentos para una nueva ronda de reacción. Por lo tanto, en cualquier ronda posterior a la primera ronda, el producto final de una ronda anterior de reacción se usa como complejo bifuncional naciente para obtener una biblioteca de complejos bifuncionales, en la que cada miembro de la biblioteca comprende un producto de reacción específica de reactivos y etiquetas respectivas que codifican para la
10 identidad de cada uno de los reactivos que han participado en la formación del producto de reacción.

[0470] En algunas realizaciones, se prefiere añadir la etiqueta al complejo bifuncional naciente antes de la reacción, ya que puede ser preferible aplicar condiciones para la reacción que son diferentes de las condiciones utilizadas por la enzima. Generalmente, las reacciones enzimáticas se llevan a cabo en medios acuosos, mientras que la reacción
15 entre el reactivo y el sitio de reacción química para ciertas reacciones se ve favorecida por un disolvente orgánico. Un enfoque adecuado para obtener condiciones adecuadas para ambas reacciones es llevar a cabo la reacción enzimática en un medio acuoso, teniendo lugar la liofilización y posterior disolución o dispersión en un medio adecuado de la reacción en el sitio reactivo químico. En un enfoque alternativo, el paso de liofilización se puede prescindir de la condición de reacción adecuada se puede obtener mediante la adición de un disolvente para el
20 medio acuoso. El disolvente puede ser miscible con el medio acuoso para producir un medio de reacción homogéneo o inmiscible para producir un medio bifásico.

[0471] Bibliotecas de la presente invención pueden ser bibliotecas virtuales, en que son colecciones de representaciones computacionales o electrónicas de las moléculas. Las bibliotecas también pueden ser bibliotecas "húmedas" o físicas, en que son colección de moléculas que en realidad se obtienen a través de, por ejemplo, la síntesis o purificación, o pueden ser una combinación de mojado y virtual, habiéndose obtenido algunas de las moléculas y otros virtuales restantes, o ambos.

[0472] Las bibliotecas de la presente invención pueden, por ejemplo, comprender al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 50, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 500, al menos aproximadamente 750, al menos aproximadamente 1.000, o al menos aproximadamente 2.500 moléculas o compuestos.

[0473] Las bibliotecas de la presente invención también pueden incluir subconjuntos de bibliotecas más grandes, es decir, bibliotecas enriquecidas que comprenden al menos dos miembros de una biblioteca más grande (naïve).

[0474] En diversas realizaciones, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de las moléculas de las bibliotecas de la presente invención tienen menos de seis, menos de cinco, o, por ejemplo, a menos de cuatro enlaces de hidrógeno aceptores.

[0475] En diversas realizaciones, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de las moléculas de las bibliotecas de la presente invención tienen menos de seis, menos de cinco, o, por ejemplo, menos de cuatro donantes de enlaces de hidrógeno.

[0476] En diversas realizaciones, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de las moléculas o compuestos de las bibliotecas de la presente invención tienen un valor logP calculado de menos de seis, menos de cinco, o, por ejemplo, menos de cuatro.

[0477] En diversas realizaciones, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% de las moléculas o compuestos de las bibliotecas de la presente invención tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 500, tal como menos de aproximadamente 350, por ejemplo, menos de aproximadamente 300, menos de aproximadamente 250, o menos de aproximadamente 200 Daltons.

[0478] También se incluye en el alcance de la presente invención métodos y instrucciones ejecutables de procesador de ordenador en uno o más dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador en el que las instrucciones provocan la representación y/o manipulación, a través de un dispositivo de salida del ordenador, de una biblioteca de moléculas de la presente invención. También, métodos para realizar tal representación y/o manipulación de una biblioteca de moléculas habiéndose producido por los métodos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención.

[0479] Por ejemplo, las instrucciones ejecutables de procesador se proporcionan en uno o más dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador en el que las instrucciones provocan la representación y/o manipulación, a

través de un dispositivo de salida de ordenador, de una biblioteca de la presente invención, tal como, por ejemplo, una biblioteca de moléculas de andamio, la biblioteca pueden comprender una pluralidad de moléculas, donde cada molécula comprende una parte de andamio y una o más entidades químicas.

5 **[0480]** La presente invención también proporciona instrucciones ejecutables de procesador en uno o más dispositivos de almacenamiento legibles por ordenador en el que las instrucciones provocan que la representación y/o manipulación, a través de un dispositivo de salida de ordenador, de una combinación de estructuras para el análisis, en el que la combinación comprende la estructura de uno o más miembros de una biblioteca de la presente invención, y una molécula diana biológica.

10 **[0481]** En una realización de la invención, la estructura de uno o más miembros de la biblioteca se puede representar como la interacción con al menos una parte de una estructura de bolsillo de unión al sustrato de una molécula diana biológica. Las instrucciones ejecutables por procesador pueden incluir opcionalmente una o más instrucciones que dirigen la recuperación de datos desde un medio de almacenamiento legible por ordenador para la representación y/o la manipulación de una estructura o estructuras descritas en la presente memoria.

15 **[0482]** En otro aspecto de la invención, se proporcionan combinaciones. Por ejemplo, proporcionada en la presente invención es una combinación de estructuras para el análisis, que comprende una biblioteca de moléculas de la presente invención, y una molécula diana biológica, en la que las estructuras comprenden miembros de la biblioteca, la molécula diana, y combinaciones de los mismos.

20 **[0483]** También se proporciona en la presente invención una combinación de estructuras para el análisis, que comprende un miembro de una biblioteca de moléculas de la presente invención y una molécula diana biológica, en la que las estructuras comprenden el miembro de la biblioteca, la molécula diana biológica, y combinaciones de los mismos. La combinación puede ser virtual, por ejemplo, representaciones computacionales o reales o mojadas, por ejemplo, entidades físicas. En un ejemplo, al menos un miembro de la biblioteca se une a una porción de un sitio de unión a ligando de la molécula diana. En algunos aspectos de la combinación, la relación de concentración de miembros de la biblioteca a las moléculas diana está en una relación de, por ejemplo, aproximadamente 50.000, aproximadamente 25.000, aproximadamente 10.000, aproximadamente 1.000, aproximadamente 100, o aproximadamente 10 mol/mol. En algunos aspectos de la combinación, la concentración de miembros de la biblioteca está cerca de, en o más allá del punto de la solución de solubilidad.

25 **[0484]** La presente invención también proporciona una mezcla para el análisis por cristalografía de rayos x, que comprende una pluralidad de moléculas o compuestos seleccionados de una biblioteca de la presente invención y una molécula diana biológica. La molécula diana biológica, puede, por ejemplo, ser una proteína, o un ácido nucleico. La molécula diana biológica puede ser, por ejemplo, cristalina.

30 **[0485]** Los métodos de diseño de nuevos compuestos o candidatos de plomo también se proporcionan en la presente invención. Por ejemplo, en una realización de la presente invención, se proporciona un método de diseño de una actividad de candidato de plomo que tiene contra una molécula diana biológica, que comprende la obtención de una biblioteca de la presente invención, la determinación de las estructuras de uno o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, miembros de la biblioteca en asociación con la molécula diana biológica, y la información de la selección de las estructuras para diseñar al menos un candidato de plomo.

35 **[0486]** El método puede comprender además el paso de determinar la estructura del candidato de plomo en asociación con la molécula diana biológica. En una realización, el método comprende además el paso de diseño de al menos una segunda biblioteca de compuestos en los que cada compuesto de la segunda biblioteca comprende un andamio y dos o más entidades químicas; y cada compuesto de la segunda biblioteca es diferente. En una realización de la invención, el andamio de los compuestos de la segunda biblioteca y el andamio del candidato principal es el mismo. En una realización, el método comprende además las etapas de obtención de la segunda biblioteca; y la determinación de las estructuras de uno o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos compuestos de la segunda biblioteca en asociación con la molécula diana biológica. La molécula diana biológica puede ser, por ejemplo, una proteína o, por ejemplo, un ácido nucleico. La molécula diana biológica puede ser, por ejemplo, cristalina.

40 **[0487]** El método puede, por ejemplo, comprender la preparación de una pluralidad de mezclas de la molécula diana biológica con al menos una de las moléculas. El método puede también, por ejemplo, comprender la preparación de una mezcla de la molécula diana biológica con una pluralidad de las moléculas.

45 **[0488]** El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas contra la molécula diana biológica. El ensayo puede, por ejemplo, ser un ensayo de actividad bioquímica, o, por ejemplo, un ensayo de biofísico, tal como, por ejemplo, un ensayo de unión, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, un ensayo que comprende el uso de masa de espectroscopia. El ensayo de actividad biológica puede, por ejemplo, llevarse a cabo antes, después, o simultáneamente con la obtención de la estructura de la molécula en asociación con la molécula diana biológica.

50 **[0488]** El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas contra la molécula diana biológica. El ensayo puede, por ejemplo, ser un ensayo de actividad bioquímica, o, por ejemplo, un ensayo de biofísico, tal como, por ejemplo, un ensayo de unión, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, un ensayo que comprende el uso de masa de espectroscopia. El ensayo de actividad biológica puede, por ejemplo, llevarse a cabo antes, después, o simultáneamente con la obtención de la estructura de la molécula en asociación con la molécula diana biológica.

55 **[0488]** El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas contra la molécula diana biológica. El ensayo puede, por ejemplo, ser un ensayo de actividad bioquímica, o, por ejemplo, un ensayo de biofísico, tal como, por ejemplo, un ensayo de unión, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, un ensayo que comprende el uso de masa de espectroscopia. El ensayo de actividad biológica puede, por ejemplo, llevarse a cabo antes, después, o simultáneamente con la obtención de la estructura de la molécula en asociación con la molécula diana biológica.

60 **[0488]** El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas contra la molécula diana biológica. El ensayo puede, por ejemplo, ser un ensayo de actividad bioquímica, o, por ejemplo, un ensayo de biofísico, tal como, por ejemplo, un ensayo de unión, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, un ensayo que comprende el uso de masa de espectroscopia. El ensayo de actividad biológica puede, por ejemplo, llevarse a cabo antes, después, o simultáneamente con la obtención de la estructura de la molécula en asociación con la molécula diana biológica.

65 **[0488]** El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas contra la molécula diana biológica. El ensayo puede, por ejemplo, ser un ensayo de actividad bioquímica, o, por ejemplo, un ensayo de biofísico, tal como, por ejemplo, un ensayo de unión, incluyendo, por ejemplo, pero no limitado a, un ensayo que comprende el uso de masa de espectroscopia. El ensayo de actividad biológica puede, por ejemplo, llevarse a cabo antes, después, o simultáneamente con la obtención de la estructura de la molécula en asociación con la molécula diana biológica.

5 [0489] En un ejemplo, un subconjunto de las moléculas o compuestos ensayados en el ensayo de actividad biológica se seleccionan para el paso de determinación de la estructura. En otro ejemplo, un subconjunto de las moléculas o compuestos usados en el paso de determinación de estructura se sometió a ensayo en el ensayo de actividad biológica. En una realización de la invención, la estructura se determina utilizando un método que comprende la cristalografía de rayos X. En un ejemplo, el método puede comprender además el paso de analizar la unión de una o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos, moléculas a la molécula diana biológica usando un método de cálculo.

10 [0490] En otro ejemplo, el método puede comprender además las etapas de seleccionar o el uso de información sobre las estructuras para el diseño al menos una segunda biblioteca, en la que la segunda biblioteca se deriva de al menos una molécula de la biblioteca de moléculas de otro modo; y comprende compuestos que tienen modificaciones en al menos una de las entidades químicas de la molécula de andamio. El método puede, por ejemplo, comprender además el paso de ensayo de la actividad biológica de uno o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos de los compuestos contra la molécula diana biológica.

15 [0491] La presente invención también proporciona un método de diseño de una actividad de candidato de plomo que tiene contra una molécula diana biológica, que comprende la obtención de una biblioteca de complejos bifuncionales de la presente invención, la determinación de las estructuras de al menos un compuesto de la biblioteca en asociación con la molécula diana biológica, y la información de la selección de la estructura para diseñar al menos un candidato de plomo.

20 [0492] La presente invención comprende también procedimientos en los que la biblioteca de moléculas se puede cribar contra una primera molécula diana biológica y, finalmente, desarrollada para actividad contra una segunda molécula biológica. En algunos aspectos de la invención, las moléculas o compuestos encontrados que tienen actividad hacia una molécula diana biológica puede cribarse contra otras moléculas diana biológicas en donde pueden, por ejemplo, tener la misma o incluso mayor actividad. La segunda molécula diana biológica puede ser, por ejemplo, una proteína relacionada, y puede, por ejemplo, ser de la misma familia de proteínas, por ejemplo, una proteasa, fosfatasa, receptor de la hormona nuclear, o de la familia de quinasa.

25 [0493] Por lo tanto, proporcionado en la presente invención es un método de diseño de un compuesto de candidato que tiene actividad en contra de una segunda molécula diana biológica, que comprende la obtención de un candidato de plomo de la presente invención, la determinación de la interacción del candidato de plomo con una segunda molécula diana biológica; y el diseño de al menos una segunda biblioteca de compuestos en los que cada compuesto de la segunda biblioteca comprende un andamio que se encuentra en el candidato y modificaciones de plomo en al menos una de las entidades químicas en el andamio.

30 [0494] En otros métodos de la invención, las bibliotecas de moléculas se utilizan en ensayos de actividad de unión o biológicos antes de la cristalización, y esas moléculas o compuestos que presentan un cierto umbral de actividad se seleccionan para la cristalización y determinación de la estructura. El ensayo de unión o actividad también puede realizarse al mismo tiempo que, o después de, cristalización. Debido a la capacidad para determinar cualquier estructura compleja, el umbral para determinar si una molécula particular es un hit se puede establecer para ser más amplia que los ensayos de cribado de alto rendimiento tradicionales, porque la obtención de un gran número de falsos positivos no afectaría negativamente en gran medida al proceso. Por ejemplo, aglutinantes débiles de un ensayo de unión se pueden usar en la cristalización, y cualesquiera falsos positivos fácilmente eliminados. En otros métodos de la invención, los ensayos de actividad de unión o biológicos se pueden realizar después de la cristalización, y la información obtenida, junto con los datos estructurales, que se utilizan para determinar la dirección de la biblioteca combinatoria de seguimiento.

35 [0495] En una realización de la presente invención, compuestos derivados son seleccionados de cada biblioteca, en la que cada una de tales bibliotecas comprende moléculas con modificaciones en una entidad química, que resulta en un sustituyente derivado, y para cada biblioteca, la entidad química que se ha modificado es una entidad química diferente, se selecciona un nuevo compuesto derivado que tiene las entidades químicas de mejor calificación dentro de un compuesto. Este compuesto derivado seleccionado se puede utilizar como la base de una nueva ronda de diseño de la biblioteca y la detección, o puede ser la base de una biblioteca combinatoria más tradicional. El compuesto derivado seleccionado también puede ser sometido a elaboración computacional, ya que puede servir como la base para el diseño individual de un compuesto mejorado para el cribado. El ciclo continúa hasta que se obtiene un nuevo compuesto derivado que puede ser considerado como un compuesto principal, que tiene un CI_{50} deseado y otras propiedades de compuestos principales deseables.

40 [0496] La presente invención también proporciona métodos para el diseño de las bibliotecas de moléculas y compuestos de la presente invención. Proporcionado en la presente invención es un método de diseño de una biblioteca de moléculas para el descubrimiento de fármacos, que comprende la exploración o revisar una lista de moléculas sintéticamente accesibles o disponibles en el mercado, y la selección de moléculas para la biblioteca en la que cada una de las moléculas comprende: dos o más entidades químicas y preferiblemente menos de 25 átomos no de hidrógeno. Las moléculas de la biblioteca pueden, por ejemplo, comprender, en su andamio, al menos un sistema de anillo único o condensado. Las moléculas de la biblioteca pueden, por ejemplo, comprender en su

andamio al menos un heteroátomo en al menos un sistema de anillos. También se proporciona en la presente invención un procedimiento de cribado de una molécula para el uso como molécula base para el diseño de la biblioteca, que comprende la obtención de una biblioteca de la presente invención, el cribado de la biblioteca para los miembros que tienen actividad de unión contra una molécula diana biológica; y la selección de una molécula de miembro con actividad de unión a utilizar como molécula base para el diseño de la biblioteca.

[0497] También se proporciona en la presente invención candidatos de plomo y compuestos de candidatos obtenidos por los métodos de la presente invención, las bibliotecas obtenidas por los métodos de la presente invención, y bibliotecas que comprenden los compuestos con moléculas seleccionadas por los métodos de la presente invención.

[0498] La presente invención también proporciona un método de diseño de un candidato de plomo que tiene actividad biofísica o bioquímica contra una molécula diana biológica, que comprende la obtención de la estructura de la molécula diana biológica unida a una molécula, en la que la molécula comprende un sustituyente que tiene propiedades de dispersión anómalas, sintetizar una molécula candidata de plomo que comprende el paso de sustitución de una entidad química o sustituyente derivado en el compuesto con un sustituyente que comprende un, nitrógeno, oxígeno, azufre o átomo de fósforo de carbono funcionalizado, y ensayando la molécula de candidato de plomo para la actividad biofísica o bioquímica contra la molécula diana biológica.

[0499] La presente invención también proporciona un método de diseño de un candidato de plomo que tiene actividad biofísica o bioquímica contra una molécula diana biológica, que comprende la combinación de una molécula diana biológica con una mezcla que comprende uno o más, y en algunas realizaciones de la invención al menos dos moléculas o compuestos, en donde al menos una de las moléculas o compuestos comprende un sustituyente que tiene propiedades de dispersión anómalas, la identificación de una molécula unida a la molécula diana biológica utilizando las propiedades de dispersión anómala del sustituyente, sintetizando una molécula de candidato de plomo que comprende el paso de sustitución de la dispersión anómala sustituyente con un sustituyente que comprende un átomo de carbono o nitrógeno funcionalizado, y ensayando la molécula de candidato de plomo para la actividad biofísica o bioquímica contra la molécula diana biológica.

Diseño de las bibliotecas

[0500]

Un gran número de diferentes bibliotecas puede ser diseñado de forma que puede ser sintetizado por métodos de la presente invención. La biblioteca puede ser diseñada utilizando una serie de enfoques conocidos para una persona experta en la técnica. El diseño de biblioteca (es decir, la elección de reactivos, enlazador, y las etiquetas que se utilizarán para la síntesis de una biblioteca) puede consistir en un número de pasos incluyendo pero no limitado a:

I. La elección del tipo de engarce, por ejemplo, el enlazador puede ser elegido para tener un solo sitio de reacción química, dos sitios de reacción química o más. El sitio de reacción química puede ser elegido para ser una amina, un ácido, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno.

II. La elección de la cantidad de reactivos a utilizar en cada ciclo durante la síntesis de la biblioteca

III. La elección del tipo de reactivos tales como

a. reactivos con un único grupo reactivo, tal como un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno, y/o

b. reactivos con dos grupos reactivos seleccionados del grupo de un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno, y/o

c. reactivos con tres grupos reactivos seleccionados del grupo de un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno.

d. reactivos con cuatro grupos reactivos seleccionados del grupo de un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno.

e. reactivos con cinco grupos reactivos seleccionados del grupo de un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno.

f. reactivos con seis grupos reactivos seleccionados del grupo de un grupo -COOH, una amina, un isocianato, un halógeno sulfonilo, un aldehído o un grupo C-X donde X es un halógeno.

g. Todos o algunos de los grupos reactivos pueden ser apropiadamente protegidos usando un grupo de protección conocido por una persona experta en la técnica tal como un grupo Fmoc, un grupo nosilo, un grupo mseg, un grupo Boc o un grupo tBu (véase procedimientos generales para detalles).

IV. La elección del número de cada tipo de reactivos para ser utilizado en cada ciclo durante síntesis de biblioteca.

V. El análisis de reactivos con respecto a propiedades tales como peso molecular, octanol/agua y agua/gas log Ps, log S, log BB, la actividad general del SNC, permeabilidades de células Caco-2 y MDCK, la absorción oral humana, Khsa de registro para unión a la albúmina de suero humano y log Cl50 para HERG K+-bloqueo de canal logD, número de donantes de enlaces de hidrógeno o aceptores, enlaces rotacionales, área de superficie

polar, violaciones de Lipinski Regla-de-Cinco, semejanza a fármaco o de semejanza a plomo, etc. dichas propiedades pueden predecirse por ejemplo, utilizando un programa de ordenador como qikprop (www.schrodinger.com) o determinarse en un ensayo por un experto en la técnica.

VI. La comparación de reactivos con otros reactivos con respecto a similitud estructural o funcional.

5 VII. La enumeración de la biblioteca para ser sintetizada, es decir, virtualmente (por ejemplo, usando un ordenador) la construcción de todas las posibles moléculas codificadas.

10 a. Analizar dichas moléculas con respecto a propiedades tales como peso molecular, octanol/agua y agua/gas de log Ps, log S, log BB, la actividad general del SNC, Caco-2 y permeabilidades de células MDCK, la absorción oral humana, log Khsa para la unión de albúmina sérica humana, y log C150 para HERG K+-bloqueo de canal logD, número de donantes de enlaces de hidrógeno o aceptores, enlaces rotacionales, área de superficie polar, violaciones Lipinski Regla-de-Cinco, semejanza de fármaco o semejanza de plomo, etc. por ejemplo, usando un programa de ordenador como qikprop (www.schrodinger.com) o determinarse en un ensayo por un experto en la técnica.

15 b. La comparación de dichas moléculas con otras moléculas con respecto a similitud estructural o funcional

VIII. Prueba de la eficacia de la reacción de los reactivos antes de utilizarlos para la síntesis de biblioteca.

20 IX. La generación de una o más moléculas codificadas utilizando reactivos de una lista inicial de reactivos para ser utilizados para la síntesis de una biblioteca específica, someter dicha molécula codificada a uno o más ensayos, y el ajuste de dicha lista de reactivos (es decir, la eliminación de los reactivos de la lista o la adición de reactivos a la lista) en base a los resultados de dichos ensayos.

25 X. La elección de los reactivos basados en la información previa sobre una diana o una molécula relacionada en la que se destina una biblioteca que se proyectarán. La molécula relacionada puede ser una o más partes de un objetivo, una molécula derivada de un objetivo, por ejemplo, por mutación, una molécula que se relaciona con el objetivo por ejemplo, otro miembro de la familia de destino, un objetivo homólogo etc. Dicha información previa puede ser

30 a. información estructural obtenida por cristalografía de rayos X o RMN u otro método
b. información estructural obtenida por cristalografía de rayos X o RMN u otro método en presencia de ligando y/o cofactor

c. información estructural obtenida por cristalografía de rayos X o RMN u otro método en presencia de una molécula o fragmento tal como un reactivo o un análogo de reactivo

d. información obtenida por mutagénesis seguido de un ensayo que puede ser realizada por un experto en la técnica.

35 e. información de estructura-actividad obtenida por ejemplo, por síntesis de una serie de moléculas, seguido de la prueba de las moléculas en un ensayo apropiado. Dicha información puede sugerir reactivos que son idénticos o similares a partes de dichas moléculas ensayadas.

40 XI. La elección de los reactivos basados en la información previa obtenida por síntesis de una biblioteca seguido por el cribado de la biblioteca y análisis de los resultados del cribado. Estando dicha biblioteca sintetizada por los métodos descritos por la presente invención o métodos relacionados para la síntesis de moléculas bifuncionales, tales como pero no limitados a los descritos en Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Harbury y Halpin, WO 00/23458, y Hansen et al. WO 06/048025.

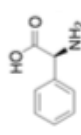
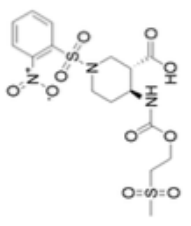
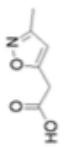
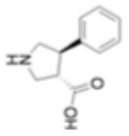
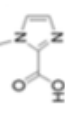
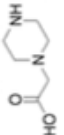
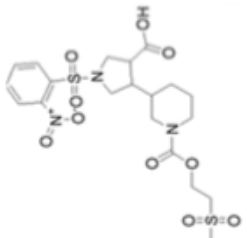
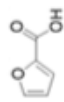
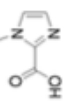
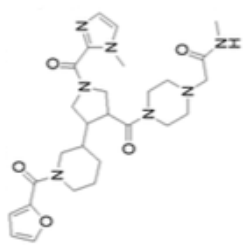
45 **[0501]** En algunas realizaciones, se prefiere que cada molécula de presentación tiene la misma estructura general. En otras realizaciones, se prefiere que las moléculas de visualización pueden tener diferentes estructuras generales, por ejemplo, componerse de un número diferente de entidades químicas:

50

55

60

65

5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
	Primer reactivo	Segundo reactivo	Tercer reactivo	Cuarto reactivo	Quinto reactivo
					
					
					Producto final

[0502] Esto puede lograrse, por ejemplo, sometiendo a la biblioteca a un paso de reacción de reactivo final. El reactivo sólo puede reaccionar con moléculas de presentación que tienen un grupo reactivo correspondiente.

60 [0503] Por lo tanto, la biblioteca finalizada puede contener moléculas de presentación de diferentes estructuras generales, por ejemplo, estando compuesta de un número diferente de entidades.

Métodos preferidos de división y mezcla

65 [0504] En realizaciones preferidas, se proporcionan métodos para la preparación de una gran biblioteca combinatoria de compuestos que tiene las ventajas de (i) síntesis paralela masiva de subunidades y posiciones de

bibliotecas conocidas y direccionables, (ii) ser adaptables a prácticamente cualquier química de oligómero o de molécula pequeña, (iii) un área relativamente grande para la síntesis de cada miembro de la biblioteca, (iv) ser capaces de filtrarse ya sea como una mezcla o como compuestos individuales de la biblioteca, ya sea en fase de solución o en fase sólida, y (v) capaces de amplificar y modificar los compuestos de la biblioteca seleccionados.

[0505] La principal ventaja de las formas de realización descritas a continuación es que la etiqueta dirige y codifica la síntesis del compuesto al que está unido covalentemente (no simplemente informar sobre la historia sintética de compuestos individuales), la etiqueta se puede utilizar para crear las subpoblaciones de bibliotecas basadas en la hibridación, los tipos de compuestos que se sintetizan no se limitan a polipéptidos y polinucleótidos, el número de compuestos que se pueden producir muy superior al de bibliotecas combinatorias tradicionales y la etiqueta comprende o consiste en una molécula de ácido nucleico que puede amplificarse bioquímicamente y mejorarse por recombinación genética, y en la evolución vitro. La molécula de ácido nucleico puede comprender cualquiera de los nucleótidos descritos en el presente documento anteriormente.

[0506] En un aspecto de la presente invención, los métodos de división y mezcla descritos a continuación se llevan a cabo posteriormente a los métodos antes descritos para obtener un complejo bifuncional que comprende una molécula y un oligonucleótido identificador, en el que, inicialmente, un complejo bifuncional naciente que comprende uno o más sitios de reacción química y uno o más sitios de cebado para la adición enzimática de una etiqueta se hace reaccionar, en cualquier orden, a) en el sitio de reacción química con uno o más reactivos en la forma de reactivos o entidades químicas y b) se hace reaccionar en el sitio de cebado con una o más etiqueta(s) de oligonucleótido identificador que identifica el reactivo que ha reaccionado - o va a reaccionar - uno con el otro y/o con el sitio de reacción química, en el que la ligadura de etiqueta resulta en la formación únicamente de un único oligonucleótido identificador de cadena que comprende una pluralidad de etiquetas, mientras que ninguna anti-etiqueta hibrida al menos en parte las una o más etiquetas ligadas a una anti-etiqueta vecina. Posteriormente a este método, las realizaciones dadas a conocer a continuación se llevan a cabo, opcionalmente después de haber seleccionado complejos bifuncionales deseables desde el primer método de síntesis, y además opcionalmente después de haber amplificado el oligonucleótido identificador de uno o más de dichos complejos bifuncionales seleccionados. La amplificación puede llevarse a cabo cuando el oligonucleótido identificador se une a la molécula del complejo bifuncional, o la amplificación puede ocurrir después de que el oligonucleótido identificador ha sido liberado de la parte restante del complejo bifuncional.

[0507] Por consiguiente, en una realización, se proporciona además las etapas del método y composiciones para la síntesis adicional iterativa y además la proyección de una pluralidad de compuestos en los que una etiqueta de ácido nucleico dirige y codifica la síntesis del compuesto a la que se une covalentemente, y la etiqueta es una molécula de ADN que puede amplificarse bioquímicamente.

[0508] Los métodos adicionales de la presente invención permiten la síntesis de una pluralidad de compuestos en una biblioteca combinatoria por medio de una estrategia de síntesis de división y combinación, en la que la síntesis es dirigida por la etiqueta de ácido nucleico. La biblioteca puede proporcionarse en solución o unirse a un soporte sólido.

[0509] Las etiquetas de ácido nucleico útiles en los métodos de la presente invención comprenden secuencias de ácidos nucleicos que tienen una pluralidad de diferentes secuencias de primera hibridación, una mezcla de diferentes secuencias de segunda hibridación, y un sitio de reacción química.

[0510] La presente invención proporciona además una biblioteca de etiquetas de ácido nucleico, el ácido nucleico también denominado compatible para su uso en dirigir la síntesis de una pluralidad de compuestos en los que cada etiqueta tiene un primer segmento que tiene una mezcla seleccionada de una pluralidad de diferentes secuencias de primera hibridación, una mezcla de diferentes secuencias de segunda hibridación, y un sitio de reacción química; y un segundo segmento que tiene una de una pluralidad de diferentes secuencias de segunda hibridación y una mezcla de diferentes secuencias de primera hibridación.

[0511] Los métodos adicionales de la presente invención proporcionan subconjuntos de etiquetas de ácido nucleico generados por la formación de dúplex específico de base entre cada diferente secuencia de primera o segunda hibridación y oligonucleótidos complementarios o análogos de oligonucleótidos. Los sitios de reacción química en cada uno de los subconjuntos se hacen reaccionar con un reactivo seleccionado para formar un compuesto reactivo específico intermedio.

[0512] Los métodos adicionales de la presente invención también prevén que las etapas de formación de subconjuntos de secuencias de ácido nucleico por la formación dúplex de base específica se repitan y se añada una subunidad de producto químico al sitio de reacción química o última subunidad química añadida dentro de cada subconjunto hasta completarse la síntesis de la pluralidad de compuestos.

[0513] En un aspecto ejemplar de la presente invención, las etiquetas de ácido nucleico incluyen secuencias de hibridación espaciadoras y alternas, en las que las secuencias espaciadoras son iguales para todos los subconjuntos de secuencias de ácido nucleico y las secuencias de hibridación son diferentes para cada subconjunto

de secuencias de ácido nucleico.

[0514] En un aspecto relacionado, la parte de secuencia espaciadora de cada secuencia de ácido nucleico tiene un sitio de enzima de restricción que es único para una secuencia espaciadora dada.

[0515] Los métodos de la presente invención permiten la síntesis de moléculas pequeñas con diferentes secuencias químicas, catalizadores útiles para la síntesis de moléculas complejas a partir de sustratos simples, compuestos inorgánicos con propiedades útiles como materiales, polipéptidos no ribosomalmente producidos, peptoides, productos naturales a base de policétido u oligómeros de subunidades, por ejemplo, polipéptidos, polinucleótidos, etc. como se describe aquí anteriormente.

[0516] En una realización, la invención proporciona bibliotecas de compuestos donde los compuestos de tales bibliotecas se pueden someter a enriquecimiento para una o más actividades deseadas en una población de amplificación continua.

[0517] En los métodos de la presente invención compuestos que tienen una o más actividades deseadas se enriquecen para producir una subpoblación de secuencias de ácidos nucleicos. La subpoblación enriquecida de secuencias de ácidos nucleicos sirve como material de partida para la repetición de la síntesis por etapas de compuestos adicionales.

[0518] Alternativamente, la subpoblación enriquecida de secuencias de ácido nucleico se amplifica por reacción en cadena de la polimerasa no específica (PCR), y un nuevo sitio de reacción química añadido antes de repetir la síntesis por etapas de compuestos adicionales.

[0519] Un proceso denominado "polinucleótido o transposición de genes" puede también ser aplicado a la presente invención. En tal proceso, la subpoblación enriquecida de secuencias de ácido nucleico se trata con una o más enzimas de restricción en condiciones eficaces para producir un digesto parcial por escisión en un sitio de enzima de restricción específica de secuencia dentro de cada secuencia espaciadora. Las secuencias de ácidos nucleicos parcialmente digeridos se vuelven a unir y un nuevo sitio de reacción química se añade antes de repetir la síntesis por etapas de compuestos adicionales.

[0520] Las bibliotecas de compuestos que se sintetizan bajo la dirección de etiquetas de ácido nucleico de dirección de síntesis específicas a compuestos también son proporcionados por la presente invención. En este aspecto, las secuencias de ácidos nucleicos que dirigen la síntesis de los compuestos se pueden someter a la recombinación genética o la evolución in vitro por ciclos repetidos de enriquecimiento y la síntesis paso a paso; enriquecimiento, amplificación por PCR y la síntesis paso a paso; o enriquecimiento, la digestión parcial, reincorporación de los fragmentos y la síntesis paso a paso para producir una subpoblación altamente enriquecida de secuencias de ácido nucleico de dirección de síntesis.

[0521] Preferiblemente, las subpoblaciones de compuestos enriquecidos son producidas por los métodos de la presente invención mediante la selección de las actividades que incluyen, pero no se limitan a, la modulación de la actividad enzimática, la modulación de la actividad catalítica no enzimática, la modulación de las interacciones proteína-proteína y la modulación de interacciones receptor/ligando, etc.

[0522] La invención también proporciona un método para la biblioteca de división sobre la base de la secuencia de hibridación post-síntesis. En este aspecto, una biblioteca completa se sintetiza, se divide por hibridación en base a la diferente etiqueta de ácido nucleico de dirección de secuencia unida a cada miembro de la biblioteca y paso adicional realizado en la biblioteca de división.

[0523] La invención también proporciona un método para la biblioteca de división sobre la base de la secuencia de hibridación después del enriquecimiento de ciertos complejos bifuncionales, por ejemplo, mediante selección por afinidad. En este aspecto, una biblioteca completa se sintetiza, se somete a selección por afinidad y se divide por hibridación en base a la diferente etiqueta de ácido nucleico de dirección de secuencia unida a cada miembro de la biblioteca. Entonces etapas adicionales se pueden realizar en la biblioteca de división, como las etiquetas de decodificación de conjuntos de bibliotecas de división individuales por secuenciación.

[0524] Los tipos preferidos de compuestos en las bibliotecas de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas con diferentes secuencias químicas, catalizadores útiles para la síntesis de moléculas complejas a partir de sustratos simples, compuestos inorgánicos con propiedades útiles como materiales, polipéptidos no ribosomalmente producidos, peptoides, productos naturales a base de poliquétidos u oligómeros de subunidades, por ejemplo, polipéptidos, polinucleótidos, etc.

[0525] Además, la invención proporciona un método para realizar todas las manipulaciones genéticas posibles con biopolímeros naturales (a través de la manipulación de instrucciones de ADN) en tales bibliotecas combinatorias sembradas con ADN de compuestos como un medio para proporcionar un método para identificar compuestos útiles a partir de grandes bibliotecas combinatorias de compuestos, como se ha descrito anteriormente.

[0526] Estos y otros objetos y características de la invención se harán más completamente evidentes cuando la siguiente descripción detallada de la invención se lee en conjunción con los dibujos adjuntos.

Definiciones

[0527] El término "biblioteca combinatoria" se define aquí para significar una biblioteca de moléculas que contiene un gran número, típicamente entre 10^3 y al menos 10^6 , como 10^8 , por ejemplo 10^{10} compuestos diferentes típicamente caracterizados por diferentes secuencias de subunidades, o una combinación de diferentes secuencias de cadenas laterales y los vínculos.

[0528] El término "biblioteca combinatoria de oligómeros de subunidades" se define aquí para significar un conjunto de oligómeros que contienen sustancialmente cada permutación de secuencia que se pueden formar mediante la colocación de una subunidad seleccionada de un número de diferentes subunidades en cada uno de un número seleccionado de posiciones de residuos.

[0529] "Compuestos de oligómeros de diferente secuencia" son oligómeros, tales como oligonucleótidos, análogos de oligonucleótidos, oligopéptidos, análogos de oligopéptidos, oligosacáridos, o lipopéptidos con diferentes permutaciones de los lípidos y/o secuencias en los restos de péptidos, glicopéptidos con diferentes permutaciones de secuencia en el sacárido y/o restos de péptidos, oligómeros no biológicos con permutaciones diferentes de secuencia, o compuestos de diferentes sustituyentes en una biblioteca de moléculas pequeñas.

[0530] Los términos "formación de dúplex de base específica" o "hibridación específica" se refieren a la temperatura, fuerza iónica y/o condiciones de disolvente eficaz para producir el emparejamiento específico de secuencia entre un oligonucleótido monocatenario y su cadena de ácido nucleico de secuencia complementaria, para un oligonucleótido de longitud dada. Tales condiciones son, preferentemente, lo suficientemente estrictas para prevenir o evitar en gran medida la hibridación de dos hebras casi-complementarias que tienen uno o más apareamientos erróneos de bases internas. Preferiblemente, la región de identidad entre dos secuencias forman un dúplex de base específica mayor que aproximadamente 5 pb, siendo más preferiblemente la región de identidad superior a 10 pb.

[0531] Los términos "reacción en cadena de la polimerasa" y "PCR" se refieren a un proceso de amplificación de una o más secuencias de ácido nucleico más específicas, en las que (i) los cebadores de oligonucleótidos que determinan los extremos de las secuencias a ser amplificadas se recuecen a los ácidos nucleicos de cadena sencilla en una muestra de ensayo, (ii) una polimerasa de ácido nucleico extiende los extremos 3' de los cebadores hibridados para crear una cadena de ácido nucleico complementaria en secuencia con el ácido nucleico a la que se hibridaron los cebadores, (iii) el ácido nucleico de doble cadena resultante se desnaturaliza para producir dos ácidos nucleicos de cadena simple, y (iv) los procesos de hibridación del cebador, extensión del cebador y desnaturalización del producto se repiten suficientes veces para generar cantidades fácilmente identificadas y medidas de las secuencias definidas por los cebadores. Las etapas de recocido, extensión y desnaturalización secuenciales se controlan mediante la variación de la temperatura del recipiente de reacción, normalmente de una manera cíclica repetida. Hibridación y extensión se llevan a cabo típicamente entre 40-80°C, mientras que la desnaturalización requiere temperaturas entre aproximadamente 80 y 100°C. Un "ciclador térmico", tal como Perkin Elmer Modelo 9600, se suele utilizar para regular las reacciones.

[0532] Los términos "oligonucleótidos" o "oligos" como se utilizan aquí se refieren a oligómeros de ácido nucleico que contienen entre aproximadamente 3 y típicamente hasta aproximadamente 150, tal como de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 subunidades de ácido nucleico, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 subunidades de ácido nucleico. En el contexto de oligos que dirigen la síntesis de los compuestos de la biblioteca de la presente invención, los oligos puede incluir o estar compuestos principalmente de subunidades de nucleótidos analógicas, u otras subunidades capaces de formar base de emparejamiento Watson-Crick específica de la secuencia, cuando se ensamblan en un polímero lineal, con la condición de que los extremos libres de los oligos son ribonucleótidos o subunidades de desoxirribonucleótidos capaces de proporcionar un sustrato adecuado para la polimerización de hebra dirigida en presencia de una ADN polimerasa y uno o más trifosfatos de nucleótidos, por ejemplo, desoxirribonucleótidos convencionales con grupos 3'OH. Un "oligo de secuencia conocida" es un oligo cuya secuencia de ácido nucleico se conoce.

[0533] El término "análogo de oligonucleótido" se define en el presente documento para referirse a un ácido nucleico que ha sido modificado y que es capaz de algunas o todas las actividades químicas o biológicas del oligonucleótido del que fue derivado. Un análogo de oligonucleótido contendrá generalmente enlaces fosfodiéster, aunque en algunos casos, los análogos de oligonucleótidos que se incluyen pueden tener esqueletos alternativos. (Véase, por ejemplo, varios análogos de ácidos nucleicos descritos en Rawls, C & E News, 2 de junio, 1997, página 35). Las modificaciones de la cadena principal de ribosa-fosfato pueden facilitar la adición de restos adicionales tales como etiquetas, o se pueden hacer para aumentar la estabilidad y vida media de tales moléculas. Además, se pueden hacer mezclas de ácidos y análogos nucleicos de origen natural. Alternativamente, se pueden hacer mezclas de diferentes análogos de ácidos nucleicos, y mezclas de ácidos y análogos nucleicos de origen natural. Los oligonucleótidos pueden ser de cadena sencilla o de doble hebra, según se especifique, o contener porciones tanto de doble cadena como de secuencia de cadena sencilla. El oligonucleótido puede ser ADN, ARN o un híbrido, donde

el ácido nucleico contiene cualquier combinación de desoxirribomy ribonucleótidos, y cualquier combinación de bases, incluyendo uracilo, adenina, timina, citosina, guanina, inosina, hipoxantina xantina, isocitosina, isoguanina, etc.

5 **[0534]** Los "oligómeros de subunidades" producidos por los métodos de la presente invención tienen típicamente de 3 a 20 posiciones de residuos en las que la subunidad asume una de una pluralidad de formas posibles, por ejemplo, diferentes cadenas laterales de ácido nucleico o de aminoácidos.

10 **[0535]** "Compuestos de moléculas pequeñas de secuencia diferente" son moléculas orgánicas pequeñas, típicamente, pero no necesariamente, tienen una estructura de matriz común, tal como una estructura de anillo, y una pluralidad de diferentes sustituyentes de grupo R o modificaciones de la estructura del anillo, cada uno de los cuales toma una variedad de formas, por ejemplo, diferentes grupos R. Tales compuestos son por lo general no oligoméricos (es decir, no consisten de secuencias de la repetición de subunidades similares) y pueden ser similares en términos de estructura y grupos funcionales básicos, pero varían en aspectos tales como la longitud de la
15 cadena, el tamaño del anillo o un número, o patrones de sustitución.

[0536] El término "sitio de reacción química" como se usa aquí se refiere a un componente químico capaz de formar una variedad de enlaces químicos incluyendo, pero no limitado a; amida, éster, urea, uretano, enlaces carbono-carbonilo, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces carbono-carbono simples, enlaces de olefinas, enlaces de tioéter, y
20 enlaces de disulfuro.

[0537] Los términos "etiqueta de ácido nucleico" y "apoyo de ácido nucleico" se definen en el presente documento para significar las secuencias de ácido nucleico que comprenden una pluralidad de diferentes secuencias de primera hibridación, una mezcla de diferentes secuencias de segunda hibridación, y un sitio de reacción química. Tales
25 "etiquetas de ácido nucleico" son capaces de dirigir la síntesis de la biblioteca combinatoria de la presente invención y un re también denominado "etiquetas de ácido nucleico de síntesis en la dirección".

[0538] El término "síntesis de etiqueta dirigida" se refiere al hecho de que la pluralidad de compuestos sintetizados por los métodos de la presente invención está dirigida por la etiqueta de ácido nucleico.
30

[0539] El término "población de amplificación continua" se refiere a la pluralidad continuamente creciente de compuestos producidos por los métodos iterativos de la presente invención.

[0540] El término "recombinación genética" se refiere al enriquecimiento de la pluralidad de compuestos producidos por los métodos de la presente invención para aquellos compuestos que tienen una o más actividades deseadas mediante la realización de las etapas de enriquecimiento, digestión parcial, reincorporarse a las secuencias
35 parcialmente digeridas y más síntesis por etapas para producir una subpoblación altamente enriquecida de secuencias de ácidos nucleicos que están unidas a compuestos que tienen una o más actividades deseadas.

[0541] El término "etiqueta de ácido nucleico" se usa indistintamente en el presente documento a continuación con oligonucleótido identificador que comprende una pluralidad de etiquetas de ácido nucleico.
40

[0542] En otro aspecto, la invención proporciona bibliotecas de compuestos combinatorios que se pueden someter a la recombinación genética o la evolución in vitro por ciclos repetidos de enriquecimiento y por etapas de síntesis, el enriquecimiento, la amplificación de PCR y por etapas de síntesis o enriquecimiento, la digestión parcial, reforma y la
45 síntesis paso a paso para producir una subpoblación altamente enriquecida de ácidos nucleicos que están unidos a compuestos que tienen una o más actividades deseadas.

[0543] El término "selección para una actividad deseada" significa la evaluación de uno o más de la pluralidad de compuestos producidos por los métodos de la invención para la capacidad de modular una reacción química o biológica.
50

[0544] El término "receptor" se refiere a una molécula que tiene una afinidad por un ligando dado que puede ser de origen natural o la molécula sintética. Los receptores pueden estar unidos, covalentemente o no covalentemente, a un miembro de unión, directamente o mediante una sustancia de unión específica. Los ejemplos de receptores incluyen, pero no están limitados a, los anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales y antisueros reactivos con determinantes antigénicos específicos (tales como en virus, células u otros materiales), receptores de membrana celular, los carbohidratos complejos y las glicoproteínas, enzimas, y receptores de hormonas.
55

[0545] El término "ligando" se refiere a una molécula, tal como un péptido aleatorio o secuencia de segmento de variables, que se reconocen por un receptor particular. Como reconocerá un experto en la materia, una molécula (o complejo macromolecular) pueden ser tanto un receptor como un ligando. En general, la pareja de unión que tiene un peso molecular más pequeño se conoce como el ligando y la pareja de unión que tiene un peso molecular mayor se conoce como un receptor.
60

[0546] El término "modular" tal como se utiliza aquí, se refiere a un cambio en una actividad biológica particular.
65

[0547] La modulación puede referirse a un aumento o una disminución en la actividad biológica, características de unión, o cualquier otra propiedad biológica, funcional, o inmunológica de la molécula.

[0548] El término "agonista" como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que es capaz de modular una actividad biológica de, por ejemplo, un receptor mediante la inducción, el aumento, o la prolongación de la duración de la actividad biológica mediada por el receptor. Los agonistas pueden ser ellos mismos polipéptidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos o derivados de los mismos, o cualesquiera otras moléculas que se unen a y modulan la actividad del receptor.

[0549] El término "antagonista", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que, cuando se une a, por ejemplo, un receptor modula la actividad del receptor mediante el bloqueo, disminuyendo, o acortando la duración de la actividad biológica mediada por el receptor. Los antagonistas pueden ser ellos mismos polipéptidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos o derivados de los mismos, o cualesquiera otras moléculas que se unen a y modulan la actividad del receptor.

[0550] Otros términos utilizados en el presente documento se deben interpretar para asumir significados habituales en la técnica, a menos que se defina lo contrario en el presente documento.

Resíntesis sembrada de bibliotecas de moléculas bifuncionales

[0551] Los métodos descritos en este documento permiten la síntesis de bibliotecas de moléculas bifuncionales y la partición posterior tal como la selección por afinidad de bibliotecas para el propósito de la identificación de moléculas de la biblioteca con una función deseada.

[0552] En algunos casos, puede ser beneficioso que la información de etiqueta de identificación que se amplifica después del paso de partición se pueda utilizar para dirigir la re-síntesis de la primera biblioteca para su posterior separación y la identificación de moléculas deseadas. En consecuencia, después de una síntesis por división y mezcla inicial de una biblioteca de moléculas bifuncionales de acuerdo con la presente invención y como se describe aquí y un paso de separación posterior y amplificación opcional de las etiquetas de identificación (oligonucleótidos identificadores) de moléculas seleccionadas, las etiquetas o producto de amplificación de la etiqueta se pueden utilizar como una plantilla para la re-síntesis de la primera biblioteca o un subconjunto de la primera biblioteca utilizando cualquier proceso que permite que la información del identificador amplificado dirija una síntesis de plantilla de la biblioteca.

[0553] Después de la síntesis de plantilla, la segunda biblioteca generada se puede repartir y la plantilla amplificada para la identificación de moléculas deseadas por ejemplo, la secuenciación de los identificadores aislados (plantillas). Alternativamente, el molde amplificado puede ser utilizado a la plantilla de la síntesis de una tercera biblioteca que es idéntico a, o un subconjunto de la primera o de la segunda biblioteca utilizando cualquier proceso que permite la síntesis de plantilla de una biblioteca de moléculas bifuncionales. El proceso de la resíntesis de la biblioteca, el particionamiento y amplificación de plantilla puede repetirse cualquier número de veces, tales como 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces o más de 10 veces.

[0554] Los métodos que pueden ser utilizados para resíntesis biblioteca sembrada incluye pero no se limita a (Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Harbury y Halpin, WO 00/23458, Hansen et al. WO 06/048025 en el método descrito por Harbury y Halpin, reactivos libres se cargan en el sitio reactivo en el identificador en solución o unido a un soporte sólido. Este método de carga reactivo en forma libre es similar a los métodos descritos en este documento. En consecuencia, los reactivos de bloque de construcción aplicados para una primera biblioteca de moléculas bifuncionales son directamente aplicables al proceso de plantilla descrito por Halpin y Harbury para la segunda síntesis de la biblioteca. Otros métodos para la síntesis de plantilla enumerada anteriormente (Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Hansen et al. WO 06/048025 A1, requieren la pre-unión de reactivos a los oligonucleótidos antes de las reacciones químicas requeridas para la síntesis de plantilla de una segunda biblioteca. Por lo tanto, ninguno de los reactivos de bloques de construcción aplicados en una primera síntesis de la biblioteca utilizando el método descrito en el presente documento es directamente aplicable a la síntesis de una segunda biblioteca sin modificación previa de los reactivos y/o apéndice a un oligonucleótido.

[0555] El siguiente ejemplo se incluye para ilustrar el principio de la resíntesis de plantilla de una biblioteca utilizando plantillas que se amplificó a partir de una reserva de identificadores aisladas a partir de la proyección de una primera biblioteca de moléculas bifuncionales.

[0556] Síntesis de una primera biblioteca se lleva a cabo como se describe en otra parte en las reivindicaciones y en el ejemplo 1 produciendo una biblioteca que consiste en la aplicación 65,000 diferentes moléculas bifuncionales. La biblioteca de tetrámeros se compone de moléculas bifuncionales que comprenden cada una 4 elementos de codón de ADN (etiquetas) unidos covalentemente a los fragmentos químicos afines. La estructura general de las moléculas bifuncionales se muestra en la Figura 51. Cada codón de 20 nt/BP está separado por una región fija de 10 nt y las

etiquetas A-D están flanqueadas por secuencias fijas útiles para la amplificación por PCR.

[0557] La biblioteca de 65.000 miembros se criba frente a la trombina y el ADN aislado se amplificó como se ha descrito en el ejemplo 1 usando la prueba de lectura de PCR y los cebadores directos e inversos 5'-CAAGTCACCAAGAATTCATG (SEQ ID NO: 1) y 5'-AAGGAACATCATCATGGAT (SEQ ID NO: 2). El producto de PCR se utilizó como molde para PCR de corrección de pruebas a gran escala de 96 pocillos (Pwo Master-mix, Roche) usando un par de cebadores similar, excepto que el cebador directo contenía la unidad de NH₂-PEG descrita en el ejemplo 1 y el cebador inverso contenía un grupo 5'-biotina. Después de la PCR, se agrupó el contenido de todos los pocillos, se extrajo dos veces con fenol y una vez con cloroformo antes de etanol/acetato de precipitación del ADN. Después de la centrifugación el sedimento de ADN se lavó dos veces utilizando 70% de etanol, se secó y se redisolvió en 100 ul de 25 mM de NH₄-acetato a pH 7,25. 100 ul de perlas SA (Amersham) se lavaron 3 veces con 25 mM de tampón de NH₄ de acetato antes de la mezcla con la muestra de ADN y de la incubación durante 10 min a TA. La muestra se lava 3 veces con tampón de amonio-acetato. La hebra superior no biotinilada que comprende la unidad 5' amino-PEG se eluyó mediante la adición de 200 ul de H₂O a 90°C durante 30 segundos antes de la retirada de centrifugado inmediato de las perlas SA usando una columna spinx (Corning). El molde monocatenario se incubó con otro 100 ul de perlas SA y se incubó durante 10 min a TA antes de la retirada de perlas SA utilizando columna spinx. La fracción no unida se purificó en una columna 6 de microgiro (Bio-rad). Esta muestra que contiene un molde de hebra única con la unidad amino-PEG terminal se utilizó para la resíntesis de molde de la segunda biblioteca esencialmente de acuerdo con el método de Halpin y Harbury: DNA Display I. Secuencia-Encoded Routing of DNA Populations, PLoS Biol. Julio de 2004; 2 (7): E173. DNA Display II. Genetic Manipulation of Combinatorial Chemistry Libraries for Small-Molecule Evolution, PLoS Biol. Julio de 2004; 2 (7): E174. DNA Display III. Solid-Phase Organic Synthesis on Unprotected DNA, PLoS Biol. De 2004 2 de julio (7): E175.

En breve, el molde monocatenario se asigna de acuerdo con la secuencia de codón en la posición A en compartimentos específicos por hibridación a una anti-etiqueta complementaria inmovilizada a un soporte sólido. En consecuencia, 16 anti-etiquetas diferentes cada una capaces de hibridarse específicamente con una etiqueta A-codón inmovilizada sobre el soporte sólido, colocado en alojamientos individuales y conectadas en serie. El molde se bombea a través de los compartimentos en un sistema circular hasta que los moldes se asignan en sus compartimentos afines. Posteriormente, cada plantilla se transfiere a una columna de DEAE para la reacción química con un bloque de construcción de codón específico (reactivo) de acuerdo con la Tabla 1.4A. Después de la transformación química y la desprotección, todos los moldes se recogen de la columna de DEAE, en común y se redistribuyen en compartimentos específicos de codón B en un proceso similar al descrito anteriormente para la posición A. En consecuencia, la asignación, reacción química, desprotección, pasos de fondo común se iteran para posiciones de codón de A a D en última instancia, la producción de una biblioteca de moléculas bifuncionales a usar las mismas combinaciones de bloque de construcción/codones como para la biblioteca inicial permitiendo la resíntesis de esta biblioteca basada en el sesgo identificador/molde creado a partir de la partición de la primera biblioteca.

Síntesis con molde de una biblioteca de complejos bifuncionales con asignación de identificador por sustracción de identificador secuencial.

[0558] Varios métodos han sido descritos para la síntesis de molde de una biblioteca de moléculas bifuncionales, tales como (Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Harbury y Halpin, WO 00/23458, Hansen et al. WO 06/048025 Todos los métodos, excepto para la visualización de ADN (Harbury y Halpin) emplean la pre-unión de los reactivos a secuencias específicas de oligonucleótidos capaces de hibridarse con un codón específico en el molde. Esta pre-unión consume mucho tiempo y recursos y limita el número de reactivos disponibles en el mercado para la generación de la biblioteca. En contraste, la transformación química usando reactivos de forma libre (Halpin y Harbury) aumenta drásticamente el acceso de bloque de construcción, el número de reacciones químicas disponibles para la generación de la biblioteca y reducen el tiempo y los recursos necesarios para la preparación de reactivos. Consecuentemente, el reactivo de forma libre ofrece una clara ventaja para el acceso rápido y la diversidad de transformaciones químicas. Sin embargo, el método descrito por Halpin y Harbury requiere asignación específica de las plantillas de identificador en compartimentos discretos. Esta asignación se lleva a cabo haciendo pasar el grupo de moldes de identificador a través de una serie de compartimentos que comprenden compartimento específico de anti-etiquetas de oligonucleótidos adheridas a un soporte sólido. Tal asignación de asignación específica es difícil debido a problemas con la asignación de plantilla no específica que resulta en que una plantilla sea atrapada fortuitamente en compartimentos con una anti-etiqueta no cognada. En última instancia, esto resulta en una combinación ilegal de reactivo/codón y una reducción de la fidelidad en la traducción de la plantilla. Además, la forma de cadena simple de ADN es energéticamente desfavorecida y un molde complejo de ADNss tenderá a asumir una estructura secundaria que puede resultar en la pérdida de plantilla durante un paso de asignación debido a la falta de hibridación a una anti-etiqueta cognada. Además, la hibridación entre dos secuencias de oligonucleótidos complementarias puede ser obstaculizada en cierta medida por la unión covalente de un componente oligonucleótido (anti-etiqueta) a un soporte sólido en comparación con una formación de dúplex similar realizada en solución.

[0559] Las cuestiones anteriores podrían ser resueltas mediante la realización de la hibridación entre una anti-etiqueta específica o una reserva de subconjunto de anti-etiquetas y la secuencia identificadora complementaria en

solución. Esto permite que el experimentador elimine las estructuras secundarias del molde p.ej. por un paso de desnaturalización por calor antes de la hibridación anti-etiqueta para la mejora de la cinética de hibridación. Posteriormente, los dúplex anti-etiqueta/identificador deben ser retraídos a partir de la fracción no unida restante de identificadores en un primer paso de asignación utilizando un mango suministrado en la anti-etiqueta como una

5 grupo de biotina para el aislamiento específico usando perlas SA (estreptavidina). Después de la retracción del primer subconjunto de identificadores de la reserva restante de identificadores no unidos se desnaturaliza antes de la adición de la siguiente anti-etiqueta específica o subconjunto de anti-etiqueta y el proceso de aislamiento

10 Obviamente, un proceso iterativo que implica identificar secuencias identificadoras de codón específicas individuales puede llegar a ser inviable para grandes grupos de codones. En consecuencia, toda la reserva de secuencias (únicas) de anti-etiqueta individuales complementarias a la reserva de los codones en una posición tal como la posición A en la plantilla se muestra en la siguiente Figura, se puede subdividir en una reserva de subconjunto de anti-etiquetas. Las reservas de subconjuntos se pueden entonces utilizar para la resta secuencial de plantillas de

15 identificador en reservas discretas. Después de la elución de los identificadores de cada sub-reserva retraída los identificadores de cadena sencilla se hibridan a un subconjunto más pequeño de anti-etiquetas que el utilizado para la ronda inicial de la asignación o el uso de una única anti-etiqueta a partir del correspondiente primer subconjunto de ronda. La resta secuencial puede repetirse hasta que cada identificador se asigna en compartimentos separados de acuerdo a su secuencia única de primer codón.

20 **[0560]** El ejemplo a continuación (véase la Figura 52) se incluye para ilustrar el uso de la resta secuencial. Inicialmente, 10 reservas de subconjunto **a-j** comprendiendo cada una 10 anti-etiquetas que suman 100 secuencias de anti-etiqueta para la posición de codón A se prepara llevando un asa de purificación (p.ej. un grupo de biotina).

25 *i)* Se prevé un identificador monocatenario con una entidad reactiva.

ii) 1ª captura: combinar anti-etiquetas complementarias a la posición de codón A en diferentes 10 reservas diferentes (**a-j**) teniendo cada una 10 anti-etiquetas: (**a**) 1-10, (**b**) 11-20, (**c**) 21-30, (**d**) 31-40, (**e**) 41-50, (**f**) 51-60, (**g**) 61-70, (**h**) 71-80, (**i**) 81-90, (**j**) 91-100.

30 *iii)* Añadir reserva **a** a identificador y hibridar anti-etiquetas al subconjunto cognado de identificadores en solución o sobre soporte sólido. La fracción unida se resta de la reserva utilizando el asa de anti-etiqueta.

35 *iv)* La fracción de identificadores no unidos se hibrida a la reserva **b** y se resta de la reserva de identificador como anteriormente

v) Continuar la sustracción de subconjunto de identificador usando reserva de anti-etiqueta **a a j**.

40 *vi)* Eluir identificador de cadena simple en la reserva **a a j**

vii) 2ª captura: El método de captura de subconjunto descrito anteriormente se usa para cada subconjunto a a j aplicando anti-etiquetas únicas. Consecuentemente, desde la reserva **a**, la anti-etiqueta 1 se utiliza como una primera anti-etiqueta de hibridación que permite la sustracción específica de los identificadores con un codón 1 en la posición A. La reserva no unida de identificadores se hibrida a continuación con anti-etiqueta 2 para la sustracción específica de los identificadores con codón de 2 en la posición A.

45 *viii)* Asignación de subconjunto de identificador de repetición utilizando todas las 10 anti-etiquetas únicas dentro de un subgrupo específico permitiendo asignación específica (única) de identificadores en 100 grupos de subconjuntos.

50 *ix)* La reacción química usando combinaciones de reactivo/codón específicas y desprotección posterior

x) identificadores de reserva y principio de encaminamiento repetido para la posición de codón B

55 **[0561]** En el ejemplo anterior, dos asignaciones de ramificación se llevan a cabo para cada identificador específico (es decir, cada secuencia de codón es subconjunto asignado dos veces). En la primera ronda cada identificador se asigna como una reserva de subconjunto seguido de una segunda asignación específica para cada codón único. Sin embargo, el experimentador puede elegir cualquier número de ramas, cualquier número de reservas de subconjunto en cada rama y cualquier número de anti-etiquetas de subconjunto de cada grupo. Además, el enrutamiento específico llevado a cabo para una posición está hecho a medida para esa posición de codón y, en consecuencia, el experimentador puede volver a utilizar el perfil de rama de una posición a cualquiera de las posiciones restantes, o puede aplicar un perfil de ramificación que es único para una posición de codón.

60 **[0562]** Además, el experimentador puede usar cualquier número de ramas, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 sucursales en el protocolo de enrutamiento. Además, el experimentador puede usar cualquier número de reservas de subconjunto tal como cualquier número entre 1 y 1.000 o más de 1.000. También el experimentador

puede usar cualquier número de anti-etiquetas en cada reserva de subconjunto tal como cualquier número entre 1 y 1.000 o más de 1.000.

5 **[0563]** El uso de múltiples ramas aumenta la especificidad del paso de asignación, porque el nivel de la asignación no específica se reduce cuando se realiza más de una sola ronda de asignación como se describe en Halpin y Harbury WO 00/23458. En el siguiente ejemplo, un principio de sub-asignación de 200 codones diferentes en la posición para una reserva de plantillas de identificador se describe utilizando 3 ramas. En la primera rama 5 reservas de anti-etiquetas que comprenden cada una 40 anti-etiquetas únicas se utiliza para la sustracción secuencial de identificadores en sus sub-reservas cognadas. Después de la elución de los identificadores en cada sub-reserva, la segunda rama de la asignación se lleva a cabo usando un subconjunto de 5 reservas de 8 anti-etiquetas cada una, para la recuperación específica de subconjuntos dentro de su 1^{er} subconjunto ramificado respectivo para producir un total de 25 sub-reservas de subconjunto. Después de la elución de identificador, la 3^a rama de asignación de subconjunto se lleva a cabo usando cada anti-etiqueta única individualmente para la recuperación de identificador restado de su reserva de subconjunto cognado de la 2^a rama que resulta en la asignación única específica de identificadores que contienen un codón único en la posición A. Posteriormente, los identificadores se pueden eluir por ejemplo, en H₂O como se describe aquí en otro lugar y prepararse para la transformación química usando un reactivo-codón específico, hacer reaccionar, opcionalmente purificarse, opcionalmente desprotegerse y agruparse antes de re-asignación de acuerdo a la siguiente posición de codones de la plantilla de identificador. El proceso se itera cualquier número de veces que depende de la cantidad de reactivo químico que necesita ser reaccionado y el número de posiciones de codones. Las reacciones químicas pueden llevarse a cabo por cualquier medio compatible con la presencia de ADN que incluye métodos descritos en el presente documento y utilizando métodos mencionados en este documento

25 **[0564]** El método descrito aquí, hace uso de pasos iterativos de sustracción de dúplex formados específicamente entre las anti-etiquetas suministradas y las secuencias de codón de identificador correspondientes. El método se basa en la recuperación eficiente de los dúplex que se pueden hacer utilizando cualquier medio útil para el aislamiento de dúplex de ADN. En consecuencia, cualquier entidad capaz de ser unida a una anti-etiqueta y útil como mango para fines de purificación se puede usar para para los pasos de asignación descritos en el presente documento. Específicamente, las anti-etiquetas pueden suministrarse con un mango para la purificación de la duplex, tal como un grupo de biotina para la interacción con perlas de estreptavidina o derivados de las mismas, un dinitrofenol (DNP) para la purificación usando anticuerpos específicos a DNP (p.ej. covalentemente unidos a un soporte sólido), o con una entidad química p.ej un grupo tiol capaz de reaccionar formando un enlace covalente con un soporte sólido tal como tio-sefarosa de 2-piridina-activa (Amersham Biosciences). En principio, la anti-etiqueta o la reserva de anti-etiquetas pueden estar unidas covalentemente, o no covalentemente a un soporte sólido antes de la hibridación de las plantillas de identificador.

Resíntesis de plantilla

Paso 1: Construcción de columnas de anti-etiqueta

40 **[0565]** 16 diferentes oligonucleótidos de captura de base veinte se sintetizaron utilizando química de fosforamida estándar, con la adición de un modificador de C12-metoxitritilamina en el extremo 5' (Glen Research #10-1912, DNA technology, Aarhus Dinamarca). Los oligonucleótidos purificados por HPLC se cargaron en una columna de DEAE y se hacen reaccionar con Fmoc-amino-PEG24-ácido carboxílico (Quanta Biodesign, Ltd) utilizando DMT-MM como agente de activación. El exceso de enlazador Fmoc-amino-PEG se removió por recoger el oligonucleótido en una columna de DEAE seguido de la desprotección de Fmoc mediante dos tratamientos de 1 ml con 20% de piperidina en DMF, uno para 3 min y uno para 17 min. Después de la elución de DEAE, los oligonucleótidos se purificaron por filtración en gel en columna MicroSpin (Bio-Rad) y se analizaron en ES-MS. Los oligonucleótidos se unen covalentemente a una resina de sefarosa mediante incubación con un equivalente de volumen de Sefarosa drenado activado con NHS (Amersham Biosciences #17-0906-01). La suspensión se hizo girar a 37°C ON antes de la adición de 1 M de Tris-HCl y la incubación ON. La resina de producto se lavó y se podía almacenar a 4°C o -20°C.

55 **[0566]** Las resinas derivatizadas se cargaron en carcasas de columna de síntesis de ADN vacío (# CL-1502-1; Biosearch Technologies, Novato, California, Estados Unidos).

Paso 2: Hibridación de molde de ADNss.

60 **[0567]** Aproximadamente 250 µL de suspensión de sefarosa DEAE se pipeteó en una carcasa de columna vacía de Glen Research y se lavó con 20 ml de H₂O seguido por 12 ml de tampón enlazador DEAE (10 mM de ácido acético y 0,005% de Triton X-100) utilizando una jeringa o un cilindro de jeringa, un adaptador luer macho-macho, y un colector de vacío. El molde de ADN se cargó en la columna de química lavada en 1 ml de tampón enlazador DEAE a aproximadamente 1 ml/min. Columnas de anticodón se conectaron en serie a la columna de DEAE usando acopladores luer cónicos macho, tubos capilares, tubos de silicona, y conectores de tubos. Aproximadamente 3 ml de tampón de hibridación que contiene 1 nmol de cada oligonucleótido complementario a las regiones no codificantes se bombearon cíclicamente sobre el sistema a 0,5 ml/min durante 1 hora a 70°C, 10 min a 37°C, y 1 h en un baño de agua 46-°C dentro de una habitación a 37-°C. ADN hibridada se transfirió de nuevo a las columnas de

DEAE individuales frescas para la carga de los reactivos específicos,

Paso 3: Reacciones químicas en la posición A

5 **[0568]** La reacción química en el grupo de amino reactivo en la plantilla se llevó a cabo esencialmente como se ha descrito en Halpin y Harbury (PLoS, 2004). Para llevar a cabo adiciones de aminoácidos, las columnas se lavaron con 3 ml de DMF y posteriormente se incubaron con 50 mM Fmoc protegido-AA mostrado en la tabla 1,4 y 50 mM DMT-MM en 100 ul de la mezcla de acoplamiento que contiene 2% de DEA en DIPEA/H₂O (95: 5) durante 10 min. El exceso de reactivo se eliminó por lavado con 3 ml de DMF, y se repitió el procedimiento de acoplamiento. El grupo protector Fmoc se eliminó después mediante dos tratamientos de 1 ml con 20% de piperidina en DMF, uno para 3 min y uno para 17 min. Finalmente, las columnas se lavaron con 3 ml de DMF seguido de 3 ml de tampón enlazador DEAE (10 mM de ácido acético, 0,005% de Triton X-100). Plantillas de identificación se eluyeron con 2 ml de tampón básico de elución (1,5 M de NaCl, 10 mM de NaOH, y 0,005% de Triton X-100) calentado a 80°C. El ADN se agrupó, se precipitó con etanol/acetato, se disolvió de nuevo y se volvió a cargar en una columna de DEAE fresca.

10 **[0569]** La posterior re-asignación de acuerdo con codón B, C y D. Construcción de columnas anti-etiqueta, asignación de plantilla de ADNss y la transferencia a las columnas de DEAE específicas para la posición B, las reacciones C y D se realizó utilizando el protocolo descrito anteriormente para el codón A.

Reacción química en la posición B

20 **[0570]** Reactivos de bloque de construcción de acuerdo con la Tabla 1.4B se hizo reaccionar usando 50 mM de reactivo, 50 mM de DMT-MM en 100 ul de la mezcla de acoplamiento que contiene 2% DIPEA (N,N'-Diisopropietilamina) en DMF/H₂O (95: 5) para 10 minutos. El exceso de reactivo se eliminó por lavado con 3 ml de DMF, y se repitió el procedimiento de acoplamiento. El grupo de protección Msec se eliminó mediante la adición de 20% de piperidina en H₂O durante 10 min. El proceso se repitió una vez.

Reacciones químicas en la posición C

30 **[0571]** Bloques de construcción (reactivos) para la posición C se enumeran en Tabla 1,4C

i) Reacciones de acilación: llevadas a cabo como se ha descrito anteriormente.

35 *ii)* Adición de isocianato: El ADN en DEAE se lavó con 0,5 ml de un tampón que contiene 100 mM de borato sódico y 100 mM de fosfato sódico a pH 8,0 y posteriormente se incubaron con 50 mM de reactivo de isocianato específico en CH₃CN en el anterior tampón en un volumen total de 100 ul. La reacción se incubó a 50°C ON.

iii) Sulfonilación: Se lavó el ADN en DEAE usando 100 mM de Na-borato a pH 9. Posteriormente 10 ul de 100 mM de reactivo de sulfonilación en THF se mezcla con 40 ul de tampón de 100 mM de Na-borato a pH9 y se incubaron a 30°C ON.

40 **[0572]** Tras transformaciones todas las resinas se lavan y las moléculas de plantilla se desprotegen por Ns mediante incubación en una solución de 0,25 M de mercaptoanisol y 0,25 M de DIPEA (N,N'-diisopropiletilamina) en DMF y se incubaron ON en 25°C en un termoagitador de eppendorph a 600 rpm. A continuación, el material sobre DEAE se lavó con 0,3 M de AcOH en DMF, a continuación, dos veces con DMF antes de la elución.

Reacciones químicas en la posición D

45 **[0573]** Bloques de construcción (reactivos) para la posición D se enumeran en la Tabla 1,4D

50 **[0574]** La acilación, adición de isocianato y sulfonilación se llevó a cabo como se describe anteriormente.

iv) Sustitución aromática nucleófila: ADN en DEAE se lavó una vez con 0,5 ml de 100 mM de tampón de Na-borato a pH 9,0. 25 ul del reactivo en (100 mM en DMSO) se mezcló con 25 ul de se añadió Na-borato de pH 9,0 100 mM y la reacción se incubó a 90°C ON

55 *v)* La aminación reductora: Se lavó el ADN en la resina DEAE con 0,5 ml de 200 Na-acetato tampón pH 5,0 en 90% de DMF seguido de incubación de 10 ul de reactivo 200 mM en DMSO disuelto en 40 ul de tampón de 200 mM de acetato de Na a pH 5,0 en 90% de DMF y la subsiguiente incubación a 30°C durante 1 hora. Posteriormente 25 ul de 140 mM NaCNBH₃ recién preparada en tampón de Na-acetato a pH 5,0 se añadió seguido de incubación ON en 30°C

60 **[0575]** Después de las reacciones químicas finales, todas las muestras se someten a una reacción de desprotección Fmoc utilizando piperidina como se describió anteriormente (posición A). El ADN se eluyó de las columnas de DEAE, se agrupó y se precipitó usando etanol/acetato. Después de la centrifugación el sedimento se lavó dos veces con etanol al 70%, se secó y se redisolvió en H₂O.

65 **[0576]** Antes de la iteración de las selecciones de afinidad en trombina, la biblioteca monocatenaria de moléculas

bifuncionales es convertida a una forma de doble cadena por extensión de la polimerasa como se describe en el ejemplo 1.

A. Un esquema de codificación ejemplar

[0577] El esquema de codificación descrito a continuación representa una de muchas diferentes formas de realización posibles de los esquemas de codificación abarcados por la presente invención en combinación con los métodos de síntesis de división y mezcla descritos en este documento en otros lugares. Todos los posibles esquemas de codificación englobados bajo esta invención se basan en la hibridación diferencial a las etiquetas de ácido nucleico durante una síntesis de división y recombinación.

1. El soporte sólido.

[0578] En la presente invención, el soporte sólido convencional (típicamente una perla de poliestireno/polimetacrilato, o un híbrido de polietilenglicol de la misma) ha sido reemplazado con una secuencia de ácido nucleico.

[0579] En una realización ejemplar, la etiqueta de ácido nucleico comprende o consiste en al menos 220 pares de bases y más preferiblemente contiene 420 pares de bases. En algunos casos, la etiqueta de ácido nucleico contiene más de 420 pares de bases.

[0580] En otra realización ejemplar, la etiqueta de ácido nucleico comprende o consiste en de aproximadamente 40 a 160 pares de bases, tales como de 60 a 80 pares de bases, por ejemplo de 80 a 100 pares de bases, tales como de 100 a 120 pares de bases, por ejemplo de 120 a 140 pares de bases, tal como de 140 a 160 pares de bases. En algunos casos, la etiqueta de ácido nucleico contiene más de 160 pares de bases, tales como más de 200 pares de bases.

[0581] En una realización ejemplar, la etiqueta de ácido nucleico consta de 21 regiones de veinte pares de bases. Once de estas regiones se denotan C,-> C", en el que, C es una abreviatura de 'constante' y se refiere a las "secuencias espaciadoras" descritas anteriormente en esta forma de realización, las diez regiones restantes se denotan V, -> V, O en la que, V es una abreviatura de "variable" y se refiere a las secuencias de hibridación que son diferentes para cada grupo de subconjuntos de secuencias de ácidos nucleicos. En esta realización, cada región V está bordeada por dos regiones C diferentes.

[0582] En una realización ejemplar, la etiqueta de ácido nucleico consiste en 3 regiones de veinte pares de bases y 4 regiones de diez nucleótidos. Las 4 regiones de diez nucleótidos se denotan C,-> C", en el que C es una abreviatura de "constante" y se refiere a las "secuencias espaciadoras" descritas anteriormente en esta realización, las 3 regiones de veinte nucleótidos se denotan V, -> V, o en donde, V es una abreviatura de "variable" y se refiere a las secuencias de hibridación que son diferentes para cada grupo de subconjuntos de secuencias de ácidos nucleicos. En esta realización, cada región V está bordeada por dos regiones C diferentes.

[0583] En una realización ejemplar, la etiqueta de ácido nucleico consiste en 4 regiones de veinte pares de bases y 5 regiones de diez nucleótidos. Las 5 regiones de diez nucleótidos se denotan C,-> C" en el que C es una abreviatura de "constante" y se refiere a las "secuencias espaciadoras" descritas anteriormente. En esta realización, las 4 regiones de veinte nucleótidos se denotan V, -> V, o en donde, V es una abreviatura de "variable" y se refiere a las secuencias de hibridación que son diferentes para cada grupo de subconjuntos de secuencias de ácidos nucleicos. En esta realización, cada región V está bordeada por dos regiones C diferentes.

[0584] El conjunto de etiquetas de ácido nucleico es degenerado, lo que significa que casi todas las etiquetas de ácido nucleico difieren uno de otro en secuencia de nucleótidos. Las diferencias de nucleótidos entre diferentes etiquetas de ácido nucleico residen en su totalidad en las secuencias de hibridación. Por ejemplo, en una realización en la región V, diez secuencias de veinte pares de bases diferentes están presentes. En otra realización en la región V, 100 diferentes secuencias de veinte pares de bases están presentes. Cada secuencia única de veinte pares de bases puede ser referida como un "código postal". Así, diez "códigos zip" diferentes, denotan a, b, c,... j., aparecen en la región V de las diferentes etiquetas de ácido nucleico. Del mismo modo, diez "códigos postales" más singulares, denotaron a2, b2, c2... j2, aparecen en la región V2 de las diferentes etiquetas de ácido nucleico. Un tercer grupo de 10 o 100 códigos postales únicos aparece en la región V3, etc.

[0585] En esta realización, todas las etiquetas de ADN comparten la misma secuencia de veinte pares de bases en regiones espaciadoras designados, es decir, la región espaciadora c se denota z. Una secuencia de pares de 20 bases diferentes, z2, aparece en la región C2 de cada etiqueta de ADN. Por consiguiente, en una realización donde la etiqueta de ácido nucleico contiene 420 pares de bases, en las regiones C3-> C", todas las etiquetas tienen las secuencias espaciadoras Z3-> Z, respectivamente.

[0586] Así, cada etiqueta de ácido nucleico de 420 pares de bases consiste en un conjunto ordenado compuesto de 111 diferentes reactivos de veinte pares de bases, los 100 códigos postales (un "b" c,... d5, e5, 5,... h1o ilo, jio) y las

11 regiones espaciadoras (z, z... "). Los 111 reactivos de veinte pares de bases tienen las siguientes propiedades: (i) las concentraciones micromolares de todas las 111 secuencias se hibridan a sus secuencias de ADN complementarias de manera eficiente en solución a una temperatura especificada designada T_m, y (ii) las 111 secuencias son ortogonales entre sí con respecto a la hibridación, lo que significa que ninguna de las 111 secuencias se hibrida transversalmente eficientemente con otra de las 111 secuencias, o con el complemento de cualquiera de las otras 111 secuencias, a la temperatura T_m.

[0587] Los oligonucleótidos degenerados de identificador comprenden una pluralidad de etiquetas de ácido nucleico pueden ensamblarse a partir de sus constituyentes reactivos, por ejemplo por el método de ensamblaje de PCR sin cebador descrito por Stemmer et al, Gene 164 (1): 49-53 (1995).

[0588] Sin embargo, los oligonucleótidos identificadores que comprenden una pluralidad de etiquetas también se pueden proporcionar como se describe anteriormente en este documento mediante ligación gradual de las etiquetas. En una realización de este método, ambas etiquetas y anti-etiquetas están ligadas. En otra realización, las etiquetas se ligaron utilizando uno o más "férulas" capaces de hibridarse a las etiquetas a ligar.

2. El sitio de reacción química

[0589] El alcohol 5' de la base 5' de la etiqueta de ácido nucleico se modifica con un reactivo comercialmente disponible que introduce un grupo fosfato atado a un espaciador lineal, por ejemplo, un carbón 12 y terminado con un grupo de amina primaria (por ejemplo, Glen Research n° de catálogo 10-1912-xx o numerosos otros reactivos que están disponibles para la introducción de tioles u otros sitios de reacción química en el ADN sintético).

[0590] La amina primaria representa el sitio de reacción química en la que se sintetiza la biblioteca de compuestos. Muchos tipos diferentes de sitios de reacción química (además de aminas primarias) se pueden introducir en el extremo 5' de la etiqueta de ácido nucleico. Sitios de reacción química ejemplares incluyen, pero no se limitan a, componentes químicos capaces de formar enlaces amida, éster, urea, uretano, enlaces carbono-carbonilo, enlaces carbono-nitrógeno, enlaces simples carbono-carbono, enlaces de olefina, tioéter, y enlaces disulfuro. En el caso de la síntesis enzimática, co-factores pueden ser suministrados como se requiere para la catálisis eficaz. Tales co-factores son conocidos por los expertos en la técnica. Un cofactor de ejemplo es el grupo de fosfopanteteinilo útil para la síntesis de policétidos.

B. Realizar una partición de plantilla de ADN

[0591] La biblioteca de compuestos puede ser dividida en subconjuntos en cada paso de la división y recombinar síntesis combinatoria por hibridación diferencial de la etiqueta de ácido nucleico a los oligonucleótidos complementarios o análogos de oligonucleótidos unidos a un soporte sólido, por ejemplo, perlas de poliestireno.

[0592] En una realización preferida, la secuencia de hibridación de cada etiqueta de ácido nucleico comprende al menos 10 nucleótidos.

[0593] Los reactivos descritos a continuación se utilizan para llevar a cabo el primer paso de una división ejemplar codificada y son análogos a los utilizados para llevar a cabo escisiones posteriores.

[0594] Los oligonucleótidos o análogos de oligonucleótidos que representan las secuencias complementarias a cada una de las secuencias de hibridación de las etiquetas de ácido nucleico se sintetizan. Alcoholes 5' de las bases 5' de cada oligonucleótido o análogo de oligonucleótido se modifican con un reactivo comercialmente disponible que introduce un grupo fosfato atado a un espaciador lineal, que tiene por ejemplo seis carbonos y se terminan con un grupo tiol (Glen Research n° de catálogo 10-1926-xx). Cada uno de los oligonucleótidos que lleva tiol o análogos de oligonucleótidos se inmoviliza a través de un enlace tioéter a una resina macroporosa (por ejemplo, poliestireno, MPS; Biopore catálogo n° NH-2CM, L-970317) que llevan grupos electrófilos de bromoacetamida (cuya preparación se describe a continuación). Así, resulta un número de resinas de afinidad, teniendo un único oligonucleótido o análogo de oligonucleótido. Cada una de las resinas de afinidad se carga en su propia columna con accesorios LuerLock en cada extremo y las columnas conectadas en una secuencia lineal.

[0595] Numerosas variantes de la estrategia de codificación de ADN, son posibles la fijación de los sitios de reacción química al ADN, y la química o bioquímica específica usada para construir la biblioteca de compuestos. Variación en las resinas específicas utilizadas para llevar a cabo las divisiones de la biblioteca, y para llevar a cabo los pasos de acoplamiento químico/bioquímico son también posibles.

[0596] A modo de aplicación al ejemplo de realización descrito anteriormente, la etiqueta de ácido nucleico comprende 420 pares de bases y 10 secuencias de hibridación. En este caso, 10 diferentes resinas de afinidad y columnas correspondientes se utilizan para formar 10 subconjuntos de secuencias de ácido nucleico en cada paso de la síntesis de la biblioteca de compuestos.

[0597] Una primera escisión codificada de ácido nucleico ejemplar se lleva a cabo poniendo en contacto, es decir, el

bombeo de una solución acuosa de alta sal que contiene toda la reserva de diferentes etiquetas de ácido nucleico cíclicamente sobre la secuencia lineal de las columnas de afinidad en condiciones de alta rigurosidad [Véase, por ejemplo, Southern, EM et al., Nucl Acids Res. 22 (8) 1368-1373 (1994)], usando una bomba peristáltica durante un tiempo suficiente para todas las secuencias de hibridación específicas de cada ADN para hibridar con los análogos de oligonucleótidos o oligonucleótido unido a las columnas. La división codificada de ADN se completa simplemente rompiendo las uniones luer-lock entre las columnas de afinidad. En este punto las diferentes etiquetas de ADN se han dividido en subconjuntos separados físicamente sobre la base de la secuencia de hibridación específica en la región V de cada etiqueta.

[0598] Para llevar a cabo la división de plantilla de ADN para la segunda y posteriores etapas de síntesis, las nuevas columnas de afinidad se preparan que muestran oligonucleótidos correspondientes a grupos adicionales de diferentes secuencias de hibridación unidas a la resina de poliestireno. Estas columnas separan las etiquetas de ADN en subconjuntos adicionales sobre la base de cuál de las posibles secuencias de ácido nucleico está presente en la región de hibridación de cada etiqueta de ácido nucleico. En una realización preferida están preformados al menos 5 pasos de hibridación separados. En una realización aún más preferida son preformadas por lo menos 10 etapas de hibridación separadas.

[0599] La resina MPS descrita anteriormente se prepara a partir de resina MPS disponible comercialmente de clorometilo en cuatro pasos (Biopore catálogo nº NH-2CM, L-970317): (i) la resina MPS de clorometilo se acopla a ácido tioglicólico (ii) el éster activo de succinimida N-hidroxi del ácido tioglicólico acoplado se prepara (iii) una diamina de peso molecular Jeffamina 1500 (química Fluke nº 14535) se acopla a la resina por formación de un enlace amida con el éster activo tioglicólico (iv) la segunda amina de la Jeffamina acoplada es acetilada con anhídrido bromoacético para producir la bromoacetamida final de funcionalizar la resina MPS.

Acoplamiento químico

[0600] Cada subconjunto de etiquetas de ácido nucleico formadas por hibridación como se ha descrito anteriormente se somete a una reacción de acoplamiento de síntesis diferente.

[0601] A modo de ejemplo, un polipéptido puede estar formado por los métodos de la presente invención, como se describe a continuación.

[0602] Para la síntesis de un polipéptido sobre el sustrato enlazador en la dirección de carboxi a amino terminal, se requiere un término de amino libre sobre el enlazador que puede ser convenientemente bloqueado y desbloqueado como sea necesario. Un grupo de bloqueo de término de amino preferido es un grupo fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

[0603] Por ejemplo, para acoplar un amino-ácido protegido con Fmoc a la amina primaria "sitio de reacción química", que se une covalentemente a la secuencia de ácido nucleico de síntesis en la dirección o etiqueta, los siguientes pasos se llevan a cabo: (i) las etiquetas de ADN hibridadas a las columnas de afinidad se transfieren a columnas, por ejemplo, columnas de resina de hidroxiapatita (Bio-Rad Macro-Prep Ceramic Hydroxyapatite TYPE II catálogo nº 1588200) con elución en 300 M CaCl o DEAE Sefarosa fas (Farmacia 17-0709-01) con elución en acetato 10 mM a pH 5,0 con 0,005% de Triton). Las etiquetas de ADN permanecen no unidas covalentemente a la hidroxiapatita o resina de sefarosa en numerosos disolventes orgánicos (por ejemplo DMF, acetonitrilo, etanol, y mezclas de estos disolventes con agua). Por lo tanto los reactivos orgánicos se pueden fluir sobre las columnas y se hacen reaccionar con los sitios de reacción química en las etiquetas de ADN de la misma manera que la síntesis química en fase sólida convencional. Por consiguiente, un amino-ácido protegido con Fmoc diferente se preactivó con N (IH-benzotriazol-1-ilo) (dimetilo-amino) tetrafluoroborato de metileno-N-metilmetanaminio (TBTU) o como un éster de succinimida N-hidroxi en DMF se hace fluir sobre cada hidroxiapatita o columna de sefarosa, dando como resultado la acilación de las aminas primarias de las etiquetas de ADN en cada una de la hidroxiapatita o columnas de sefarosa con un aminoácido protegido con Fmoc [Albericio, F. y Carpino LA, Methods in Enzymology 289: 104-26 (1997)]. Después de la acilación, el grupo Fmoc se retira del aminoácido recién añadido haciendo fluir una solución/DMF de piperidina sobre la hidroxiapatita o columnas de sefarosa, presentando así una nueva amina primaria lista para el siguiente paso de acoplamiento.

[0604] Numerosos métodos para la modificación de ADN son conocidos por los expertos en la técnica y están fácilmente incorporados en los métodos descritos en el presente documento [Véase, por ejemplo, Chu, BC, et al. Nucleic Acids Research 11 (18): 6513-6529 (1983)]. A modo de ejemplo adicional, los nucleótidos se pueden sintetizar por varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. [Véase por ejemplo, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach", ed. M.J. Gait, JRL Press, Nueva York, N.Y. (1990)].

[0605] Una biblioteca de compuestos entera se sintetiza mediante la realización de rondas alternas de división de biblioteca sembrada con ADN y acoplamiento químico y/o bioquímico a cada subconjunto de etiquetas de ácido nucleico.

[0606] La pluralidad de compuestos químicos producidos por los métodos de la presente invención están

relacionados con las etiquetas de secuencia de ácido nucleico que faciliten la identificación de la estructura química.

5 **[0607]** Métodos de secuenciación de ADN convencionales son fácilmente disponibles y útiles para una determinación de la secuencia de las etiquetas de ácido nucleico de síntesis en la dirección. Véase, por ejemplo, Maniatis et al, eds, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, segunda edición, Cold Spring Harbor, Nueva York (1989).

III. Selección, amplificación y enriquecimiento

10 **[0608]** La biblioteca de compuestos se puede cribar para una actividad deseada, por ejemplo la capacidad de catalizar una reacción en particular o para unirse con alta afinidad a un receptor inmovilizado. En la mayoría de los casos, la subpoblación de moléculas con la actividad deseada, así como sus etiquetas de ácido nucleico, se repartió físicamente lejos de los hermanos durante la selección. Después de la selección, las etiquetas de ácido nucleico unidas a las moléculas seleccionadas se amplifican mediante la reacción en cadena de la polimerasa [PCR] [Saiki et al, Science 239 (4839) 487-491 (1988)]. El hidroxil 5' del cebador del extremo 5' utilizado para amplificar por PCR la cadena codificante se modifica con un grupo fosfato atado a un sitio de reacción química de amina primaria fresca. Después de la amplificación, la cadena de codificación se separa de la hebra no codificante. Debido a que las etiquetas de ácido nucleico dirigen la síntesis de la biblioteca en la presente invención, en lugar de simplemente informar sobre la historia sintética de compuestos individuales, las hebras codificantes amplificadas a partir de la primera biblioteca se pueden utilizar para dirigir la construcción de una biblioteca de compuestos de segunda generación. La iteración de este procedimiento, mediante la realización de múltiples rondas de selección, la amplificación de la etiqueta de ADN, y la resíntesis de biblioteca, permite compuestos deseables individuales para "evolucionar" de bibliotecas extremadamente complejas.

25 A. Biblioteca de detección de una actividad deseada

[0609] Una biblioteca de compuestos entera o los miembros individuales de la biblioteca producida por los métodos de la presente invención se pueden evaluar para una o más actividades deseadas en ensayos de selección capaces de compuestos distintivos que modulan una actividad o poseen una propiedad estructural o funcional deseada.

30 **[0610]** Los ensayos ejemplares y análisis funcionales incluyen, pero no se limitan a, ensayos enzimáticos, ensayos catalíticos no enzimáticos, ensayos de unión proteína-proteína, ensayos de unión de receptor/ligando y ensayos basados en células. Más específicamente, los métodos basados en células ejemplares proporcionadas por la presente invención se basan en; (1) la unión diferencial de los compuestos de la biblioteca a una superficie celular (es decir, la unión a células de cáncer y no una célula no cancerosa), (2) unión de los compuestos de la biblioteca para componentes de un extracto de células (por ejemplo, la unión a una fracción celular producida por la separación de un extracto celular completo en un gradiente de sacarosa), (3) compuestos de la biblioteca capaces de endocitosis por una célula, y (4) la localización in vivo y propiedades de unión de la biblioteca mediante la inyección de la biblioteca en un animal. [Véase, por ejemplo, Arap, W., et al, Science 279 (5349): 377-80. (1998), que describe la selección in vivo de bibliotecas de presentación de fagos para aislar péptidos que se dirigen específicamente a los vasos sanguíneos del tumor, como se apreciará por los expertos en la técnica, tales ensayos se pueden preformar en bibliotecas enteras de compuestos sintetizados mediante los métodos descritos en el presente documento o poblaciones sub derivadas.

45 **[0611]** El número de posibles moléculas de receptores para los que los ligandos se pueden sintetizar e identificados por los métodos de la presente invención es virtualmente ilimitada. moléculas receptoras de ejemplo incluyen, pero no se limitan a anticuerpos, factores de crecimiento, hormonas, sustratos de enzimas, interferones, interleucinas, intracelular y mensajeros intercelular es, lectinas, moléculas de adhesión celular, y similares. ligandos ejemplares adicionales incluyen, pero no se limitan a, hidratos de carbono, compuestos orgánicos no proteicos, metales, miméticos de péptidos, los no ribosomally producidos polipéptidos, conotoxinas y poliquétidos, etc.

50 **[0612]** compuestos deseados producidos por la etiqueta dirigida de ácido nucleico métodos de biblioteca combinatoria de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, moléculas orgánicas pequeñas, policétidos, oligómeros de subunidades y catalizadores para la síntesis de moléculas complejas a partir de sustratos simples, por ejemplo, con la mediación de metal de transición reacciones denominan reacciones "dominó", que son procesos altamente eficientes que permiten la producción de grandes bibliotecas de estructuras complejas en relativamente pocos pasos que comienzan con precursores simples. [Véase, por ejemplo, Tietze y Lieb, Curr Opin Chem Biol 2: 63-371 (1998)].

60 B. Evolución in vitro de barajado de genes de compuestos seleccionados

65 **[0613]** Además de permitir la amplificación de miembros de biblioteca seleccionados, la presente invención permite la evolución de las bibliotecas de compuestos codificados. Más específicamente, la recombinación genética entre las etiquetas de ácido nucleico que codifican subpoblaciones seleccionadas de compuestos se lleva a cabo in vitro mediante mutagénesis o fragmentación aleatoria de la secuencia de etiqueta de ácido nucleico, seguido por la generación de secuencias de ácido nucleico relacionadas ["barajado de genes", Stemmer, Nature, 370: 389391

(1994); La patente de EE.UU. n° 5.811.238 (1998)], y la síntesis posterior por etapas de compuestos adicionales.

[0614] En una realización de la invención, un único sitio de restricción se introduce en cada secuencia de hibridación específica. A modo de ejemplo, la digestión parcial de una biblioteca con 11 secuencias específicas de hibridación se lleva a cabo mediante digestión parcial con 11 enzimas de restricción correspondientes, seguido de una reacción de reensamblaje sin cebador PCR, permitiendo que las etiquetas de ácido nucleico para los compuestos que han sido seleccionadas de la biblioteca para recombinarse con otros y más etapas sintéticas realizadas. Por analogía a barajado de gen para la síntesis de proteínas [Cramer, y otros, Nature 391 (6664):. 288-291 (1998)], la capacidad de llevar a cabo la recombinación genética de bibliotecas de compuestos aumenta enormemente la eficiencia con la que la diversidad en bibliotecas de compuesto puede ser explorada y optimizada.

[0615] Por consiguiente, la invención proporciona barajado de polinucleótidos para producir una población de secuencias de ácido nucleico variantes, capaz de dirigir la síntesis de moléculas relacionadas estructuralmente, y/o relacionadas funcionalmente, y/o variantes para crear compuestos que tienen una o más actividades deseadas. Por ejemplo, las moléculas capaces de unirse a la región 5' no traducida (UTR) del ARNm se pueden identificar de esta manera.

[0616] También se contempla que el método de esta invención puede ser utilizado para la amplificación in vitro de subpoblaciones seleccionadas de síntesis que dirigen etiquetas de ácido nucleico por PCR, ya sea antes o después de "transposición de genes".

Pasos generales de selección y otros pasos de tratamiento corriente abajo

[0617] Una vez que una biblioteca de complejos bifuncionales se ha sintetizado es posible seleccionar y/o cribar y/o particionar y/o purificar la biblioteca con el fin de identificar o aislar compuestos deseables. Los compuestos en una forma de realización son moléculas pequeñas y andamio.

[0618] La partición puede basarse en una o más características o propiedades de una molécula. Tal característica puede estar asociada con o residir en una molécula bifuncional o una parte de o una combinación de partes de la molécula pequeña codificada, el enlazador, el identificador. La partición puede basarse en una característica estructural, química, o electrónica de una molécula. La partición puede basarse en una característica de una molécula o una o más partes de la molécula, tales como afinidad por una diana, hidrofobicidad, hidrofiliidad, distribución de carga, tamaño, masa, volumen, conductividad, resistencia eléctrica, la reactividad bajo ciertas condiciones tales como formación de enlaces a una diana, el efecto de la molécula tal como la inducción de una señal en un sistema, por ejemplo un sistema bioquímico, un sistema biológico tal como una célula o un organismo entero. La característica puede estar presente en la molécula o puede ser inducida por la adición de un cofactor, por ejemplo, un ión metálico a la molécula.

[0619] Existe una serie de métodos de cribado, para la identificación de moléculas, por ejemplo moléculas orgánicas tales como la parte de molécula codificada de un complejo bifuncional o la parte de etiqueta de un complejo bifuncional, con las características deseadas. Los diferentes tipos de protocolos de selección o de cribado se describen en (Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Lerner et al, EP 0643778 B1, Encoded combinatorial chemical libraries;. Dower et al, EP 0604552 B1; Freskgard et al, WO 2004/039825 A2; Morgan et al, 2005, WO 2005/058479; Harbury y Halpin, WO 00/23458). Por ejemplo, las selecciones de afinidad pueden llevarse a cabo de acuerdo con los principios utilizados en métodos de selección basados en bibliotecas tales como visualización en fagos, visualización de polisoma, y péptidos mostrados por proteína de fusión de ARNm. La síntesis dirigida por molde de la invención permite procedimientos de selección análogos a otros métodos de visualización, tales como visualización en fagos (Smith (1985) SCIENCE 228: 1315-1317). Selección de visualización de fagos se ha utilizado con éxito en péptidos (Wells et al. (1992) CURR OP STRUCT BIOL. 2: 597-604), proteínas (Marks et al. (1992) J. Biol Chem. 267: 16007-16010) y anticuerpos (Winter et al. (1994). ANNU REV IMMUNOL 12: 433-455). Procedimientos de selección similares también son explotados para otros tipos de sistemas de visualización, tales como presentación en ribosomas Mattheakis et al. (1994) PROC. NATL. ACAD. Sci. 91: 9022-9026) y la pantalla de ARNm (Roberts, et al. (1997). PROC NATL ACAD. Sci 94: 12297-302).

[0620] La invención también se refiere a un método para identificar una molécula que tiene una propiedad preseleccionada, que comprende las etapas de: someter la biblioteca producida de acuerdo con el método indicado anteriormente a una condición, en la que una molécula o un subconjunto de moléculas que tienen una propiedad predeterminada se reparte desde el resto de la biblioteca, y la identificación de la molécula que tiene una función preseleccionada descodificando el oligonucleótido de identificador del complejo.

[0621] El método anterior, se denomina generalmente selección o cribado, implica que una biblioteca se somete a una condición con el fin de seleccionar moléculas que tienen una propiedad que es sensible a esta condición. La condición puede implicar la exposición de la biblioteca a una diana. Los complejos bifuncionales que tienen una afinidad hacia este objetivo se pueden particionar del resto de la biblioteca eliminando complejos no vinculantes y posterior elución en condiciones más rigurosas de los complejos que se han unido a la diana. Alternativamente, el

oligonucleótido identificador del complejo bifuncional puede escindirse de la molécula después de la eliminación de los complejos no vinculantes y el oligonucleótido identificador se pueden recuperar y decodificar para identificar la molécula.

5 **[0622]** Métodos de detección específicos que emplean moléculas bifuncionales para la identificación de moléculas orgánicas con las características deseadas incluyen, pero no se limitan a:

i. Selección de afinidad en moléculas diana inmovilizadas. En este enfoque las moléculas diana (por ejemplo, ADN, ARN, proteína, péptido, carbohidrato, molécula orgánica o inorgánica, la estructura supramolecular o cualquier otra molécula, se inmoviliza covalentemente o no covalentemente a un soporte sólido tal como perlas, la parte inferior de un pocillo de una placa de microtitulación, un tubo de reactivo, una columna cromatográfica, o cualquier otro tipo de soporte sólido. Una biblioteca de moléculas bifuncionales ahora se incuban con la molécula diana inmovilizada, las moléculas bi-funcionales no unidas en exceso se eliminan mediante lavado por la sustitución de tampón sobrenadante o columna con tampón que no contiene moléculas bi-funcionales una o más veces. Después de lavado, las moléculas bi-funcionales unidas se liberan del soporte sólido mediante la adición de reactivos, ligandos específicos o similares que da como resultado la elución de la molécula bi-funcional, o el pH se aumenta o disminuye para liberar las moléculas bi-funcionales unidas, o el identificador de la molécula bifuncional, por ejemplo, una o ambas cadenas del identificador, es liberado de la molécula codificada con un reactivo, cambio de pH o la escisión inducida por la luz. Los identificadores recuperados pueden ahora opcionalmente ser amplificados por PCR, opcionalmente clonados y secuenciados para revelar la estructura de los ligandos codificados por el identificador. Como alternativa, los identificadores o moléculas bi-funcionales que comprenden identificadores, no se liberan del soporte sólido, sino más bien los identificadores están opcionalmente amplificados por PCR y/o analizados directamente mientras que todavía se inmovilizan sobre un soporte sólido. La selección de moléculas de unión a partir de una biblioteca se puede realizar en cualquier formato para identificar moléculas de unión óptimas. Selecciones de unión típicamente implican la inmovilización de la molécula diana deseada, la adición de una biblioteca de ligandos potenciales, y la eliminación no aglutinante por lavado. Cuando las moléculas que muestran una baja afinidad por una diana inmovilizada son lavadas, las moléculas con una afinidad más fuerte generalmente permanecen unidas a la diana. La población enriquecida que permanece unida a la diana después de lavado riguroso se eluye preferiblemente con, por ejemplo, ácido, sales caotrópicas, el calor, la elución competitiva con un ligando conocido o mediante la liberación proteolítica de la diana y/o moléculas de plantilla. Las plantillas eluidas son apropiadas para PCR, dando lugar a muchos órdenes de amplificación, por lo que esencialmente cada plantilla seleccionada se convierte en disponible en un gran aumento del número de copias para la clonación, secuenciación, y/o un mayor enriquecimiento o diversificación. En un ensayo de unión, cuando la concentración de ligando es mucho menor que la de la diana (como sería durante la selección de una biblioteca de plantilla de ADN), la fracción de ligando unido a diana se determina por la concentración eficaz de la proteína diana. La fracción de ligando unido al blanco es una función sigmoidal de la concentración de la diana, con el punto medio (50% de unión) a $[target] = K_d$ del complejo ligando-diana. Esta relación indica que la rigurosidad de una selección específica-la afinidad mínima de ligando requerida para permanecer unida a la diana durante la selección-se determina por la concentración diana. Por lo tanto, la rigurosidad de selección es controlable mediante la variación de la concentración eficaz de la diana. La molécula diana (péptido, proteína, ADN u otro antígeno) puede ser inmovilizada sobre un soporte sólido, por ejemplo, una pared de recipiente, una pared de una placa de microtitulación también. La biblioteca preferiblemente se disuelve en tampón enlazador acuoso en un recipiente y se equilibró en presencia de la molécula diana inmovilizada. No aglutinantes se lavan con tampón. Aquellas moléculas que pueden ser de unión a la molécula diana a través de sus plantillas de ADN unidas en lugar de a través de sus restos sintéticos pueden ser eliminados por lavado de la biblioteca unida con las plantillas no funcionalizadas que carecen de sitios de unión a cebador de PCR. El resto de miembros de la biblioteca enlazados a continuación, se pueden eluir, por ejemplo, por desnaturalización. La molécula diana puede inmovilizarse sobre perlas, particularmente si hay duda de que la molécula diana se adsorberá suficientemente a una pared del recipiente, como puede ser el caso de un objetivo desplegado eluido de un gel de SDS-PAGE. Las perlas derivatizadas pueden ser entonces utilizadas para separar miembros de la biblioteca de alta afinidad de no aglutinantes simplemente sedimentando las perlas en una centrifuga de sobremesa. Alternativamente, las perlas pueden utilizarse para hacer una columna de afinidad. En tales casos, la biblioteca se pasa a través de la columna, una o más veces para permitir la unión. La columna entonces se lava para eliminar miembros de la biblioteca que no se unen. Las perlas magnéticas son esencialmente una variante de la anterior; el objetivo está unido a perlas magnéticas que se utilizan a continuación en la selección. Hay muchas matrices reactivas disponibles para la inmovilización de la molécula diana, incluyendo matrices que llevan grupos $-NH_2$ o grupos $-SH$. La molécula diana puede ser inmovilizada por conjugación con grupos éster o maleimida NHS unidos covalentemente a perlas de Sefarosa y la integridad de propiedades conocidas de la molécula diana puede ser verificada. Perlas activadas están disponibles con sitios de unión para grupos $-NH_2$ o $-COOH$ (que pueden ser utilizados para el acoplamiento). Alternativamente, la molécula diana se transfirió sobre nitrocelulosa o PVDF. Al utilizar una estrategia de la transferencia, la transferencia debe ser bloqueada (por ejemplo, con BSA o proteína similar) después de la inmovilización del objetivo para evitar unión no específica de miembros de la biblioteca a la transferencia.

ii. Selección de afinidad en moléculas diana en solución, seguido por cualquier medio de aislamiento de las moléculas bi-funcionales unidas a la diana, por ejemplo, por inmunoprecipitación de los complejos de molécula diana bi-funcional, la captura de los complejos sobre filtro de nitrocelulosa o por inmovilización de la diana a

través de una funcionalidad en el objetivo tal como biotina o etiqueta GST o etiqueta histidina o por otros medios útiles para la inmovilización como se reconoce por una persona experta en la técnica. Una biblioteca de moléculas bifuncionales se incuban con moléculas diana (por ejemplo, una proteína). Después de la formación de complejos de moléculas bifuncionales con diana, el complejo se aísla de los no complejos, por ejemplo mediante la adición de anticuerpos polivalentes contra la molécula diana y la precipitación de complejos de molécula bifuncionales de anticuerpo diana, o se precipita por la adición de perlas que se unen las moléculas diana. Estas últimas pueden ser por ejemplo por adición de perlas recubiertas con estreptavidina que se unen a dianas pre-biotiniladas. Los identificadores recuperados por precipitación ahora se pueden caracterizar o amplificar, por ejemplo, por PCR, como se describe en (i). La secuencia de los identificadores revelará la identidad de las moléculas codificadas que se unen las moléculas diana.

iii. Selección de afinidad en moléculas diana en solución, seguido de retardo en gel, la separación cromatográfica por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, o separación por centrifugación por ejemplo, en un gradiente CsCl₂. Una biblioteca de moléculas bifuncionales se incuban con moléculas diana (por ejemplo, una proteína). Después de la formación de complejos de moléculas bi-funcionales con diana, el complejo se aísla de los no complejos, por ejemplo por electroforesis en gel o cromatografía de exclusión por tamaño, o cualquier otro método cromatográfico o no cromatográfico que separa los complejos de molécula bi-funcionales diana, por ejemplo basados en la diferencia de tamaño y/o carga. Las etiquetas de las moléculas bi-funcionales de la fracción de la columna o banda en el gel que comprende complejos de moléculas diana bi-funcionales son ahora caracterizados o amplificados, por ejemplo, por PCR, como se describe anteriormente. La secuencia de las etiquetas revelará la identidad de las moléculas codificadas que se unen las moléculas diana.

iv. Selección por afinidad en las superficies. Las partículas, preferiblemente partículas pequeñas, de material sólido, por ejemplo, partículas de metal, partículas de óxido de metal, plástico molido, madera, nanotubos de carbono preformados, arcilla, cristal, sílice, biopelícula bacteriana o biopelícula de otro microorganismo, cemento, partículas de pintura sólida, laminado, piedra, mármol, cuarzo, textil, del papel, piel, cabello, membranas celulares, membranas industriales, epidermis, o similares, se añaden a una solución que comprende una biblioteca de moléculas bi-funcionales. Después de la incubación, se realizan una o más etapas de lavado, para eliminar las moléculas bi-funcionales no unidas. Entonces, las moléculas bi-funcionales unidas a la superficie, o los identificadores de las moléculas bifuncionales unidas a la superficie, se liberan como se describió anteriormente, y los identificadores se caracterizan y/o se amplifican como se describe anteriormente.

v. La selección para intracelularización. Moléculas Bi-funcionales se incuban con células o micelas, o en un lado de una membrana lipídica, o en un lado de una monocapa celular (por ejemplo monocapa de células CaCO₂), con el fin de permitir que la molécula bifuncional pase o ser inmovilizada en las membranas. Luego, una serie de etapas de lavado se llevan a cabo con el fin de eliminar las moléculas bi-funcionales que no se han convertido en inmovilizado o han pasado la membrana. Identificadores de moléculas bi-funcionales que se han convertido en inmovilizado o han pasado la membrana están amplificadas y/o se caracterizan como se describe anteriormente. La molécula codificada de moléculas bi-funcionales que se han convertido ya sea inmovilizada en la membrana o que han pasado la membrana, representa transportadores potenciales para intracelularización, es decir, uniendo estas moléculas codificadas (sin la etiqueta de oligonucleótido) a, por ejemplo drogas no orales. Éstas pueden llegar a estar disponibles por vía oral, debido a que el transportador media su transporte a través de la célula.

vi. Selección por el reparto de fases. Un sistema de dos o tres fases puede ser configurado, en el que las moléculas bi-funcionales se particionarán de acuerdo (al menos en parte) con las características de las moléculas codificadas. Por lo tanto, el principio permite la identificación de moléculas codificadas que tienen especial preferencia por un cierto tipo de disolvente. Una vez más, los identificadores de las moléculas bi-funcionales aisladas pueden amplificarse y/o caracterizarse después que ha ocurrido la selección. Puede ser necesario recubrir el componente de ácido nucleico de la molécula bifuncional con proteínas de unión por ejemplo, ADN, con el fin de asegurarse de que la partición de la molécula bifuncional se correlacione significativamente con las características de la molécula codificada de la molécula bi-funcional.

vii. La selección para la dimerización inducida de moléculas diana. En una realización preferida, moléculas codificadas son buscadas que inducen la dimerización de moléculas diana. Por ejemplo, moléculas pequeñas con el potencial de inducir dimerización de receptores de proteínas en la membrana celular pueden ser aplicables como agentes terapéuticos. Así, un protocolo de selección para moléculas codificadas con el potencial que induce la dimerización de las proteínas A y B es como sigue: Una biblioteca de moléculas bi-funcionales se incuban con las proteínas A y B. Después de la incubación, la solución se aplica a electroforesis en gel, ultracentrifugación (por ejemplo centrifugación CsCl), cromatografía de exclusión por tamaño, o cualquier otro tipo de separación que separa el complejo de moléculas bi-funcionales de proteína A-proteína B de una proteína no complejada A y B, y otros complejos no deseados, como el complejo de proteína A-proteína B. Moléculas bi-funcionales a partir de la banda o fracción corresponden al tamaño y/o carga del complejo de molécula bi-funcional de proteína A-proteína B se recupera, y los identificadores de plantilla se amplifican y/o se caracterizan según se describió anteriormente. En este caso, la molécula codificada se resintetizó, y se ensayó en un ensayo de dimerización de proteínas para su efecto sobre la dimerización de la proteína A y B.

viii. Selección por rondas iterativas de unión y elución. Esta es una modificación de los métodos descritos previamente (Doyon et al. (2003), J. Am. Chem. Soc., 125, 12372-12373, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad). Moléculas bi-funcionales se incuban con, por ejemplo molécula diana inmovilizada, por ejemplo una enzima biotinilada inmovilizada sobre perlas de estreptavidina. Después de lavado una o más veces, las moléculas bi-funcionales unidas se liberan de soporte sólido por un cambio en el pH, la adición de un detergente tal como SDS, o por adición de un exceso de ligando que se une la molécula diana (el ligando puede

ser por ejemplo, una molécula pequeña, péptido, aptámero de ADN o proteína que se sabe que se une a la molécula diana). Alternativamente, las moléculas bi-funcionales pueden ser liberadas por la degradación de la diana inmovilizada (por ejemplo, nucleasa o proteasa), la desnaturalización de la diana por métodos tales como calor o cambios conformacionales inducidos en la estructura diana o similar. Las moléculas bifuncionales recuperadas ahora se vuelven a aplicar a, por ejemplo la molécula diana inmovilizada, opcionalmente después de la eliminación o degradación del ligando o reactivo utilizado para la elución en el paso anterior. Una vez más, el lavado se lleva a cabo, y se eluyen las moléculas bi-funcionales unidas. El proceso de la incubación y unión, lavado y elución se puede repetir muchas veces, hasta que finalmente sólo permanezcan moléculas bi-funcionales de los restos de alta afinidad. A continuación, las etiquetas de las moléculas bifuncionales se amplifican y/o caracterizan. Mediante el uso de este tipo iterativo de elución de unión, se pueden obtener factores de enriquecimiento superiores a 1,000.000 veces.

[0623] Los objetivos pueden ser inmovilizados en columnas, en perlas (selección por lotes), en la superficie de un pozo, o de destino y ligandos pueden interactuar en solución, seguido de inmunoprecipitación de la diana (que conducen a la inmunoprecipitación de ligandos unidos a diana). En una realización del paso de partición de biblioteca iterativa, la concentración objetivo se mantiene constante en todas las etapas de selección. En otra forma de realización puede ser deseable cambiar la concentración objetivo entre o durante cada uno o algunos pasos de partición. En consecuencia, el experimentador puede elegir los umbrales de afinidad para la recuperación de molécula basada en las moléculas de afinidad por la diana mediante la alteración de la concentración diana. P.ej. un primer paso de selección puede emplear una concentración objetivo en el intervalo de 1-50 uM (o incluso más alto si prácticamente permitido). Después de la selección y el aislamiento de la reserva de biblioteca enriquecida para ligandos se incuba la reserva de biblioteca con un objetivo en concentración reducida, tal como en el intervalo de 0,01 a 5 uM. Una reducción en la concentración objetivo permitirá que el experimentador aumente la recuperación de los mejores ligandos en una biblioteca en comparación con las moléculas de menor afinidad consiguiendo de este modo una clasificación mejor o más exacta de los ligandos aislados de la reserva de la biblioteca sobre la base de la afinidad del ligando (es decir, el número de etiquetas de ADN específicas aisladas de la salida de selección se correlacionan directamente con la afinidad de la molécula por el objetivo). En aún otra realización, la clasificación de los ligandos en una salida de selección se basa en la constante de disociación del par de diana-molécula. Después de la incubación de la biblioteca con diana inmovilizada se añade un ligando específico que satura diana no unida previniendo de este modo la reconsolidación de moléculas de la biblioteca una vez liberadas de ella el sitio de unión objetivo. Esto permite al experimentador aislar fracciones de biblioteca eluidas a diferentes puntos de tiempo después de la saturación diana que resulta principalmente en el aislamiento de moléculas de acuerdo con sus velocidades de disociación (koff).

[0624] Es posible realizar una o varias rondas de selección contra una diana específica con una amplificación posterior de las variantes seleccionadas. Estas variantes obtenidas se ensayaron luego por separado en un ensayo adecuado. La condición de selección puede ser rigurosa y específica para obtener moléculas de unión en rondas de selección. Puede ser ventajoso llevar a cabo el método que utiliza una única ronda de selección debido a que el número y la diversidad de los ligantes potenciales son más grandes en comparación con los procedimientos que utilizan más selecciones donde se pueden perder ligantes potenciales. En otra realización, el procedimiento de selección implica varias rondas de selección a través de crecientes condiciones de rigurosidad. Entre cada selección puede ser deseable una amplificación del complejo seleccionado.

x. Selección de organismo entero. Una biblioteca de moléculas bifuncionales, opcionalmente modificada por ejemplo, proteínas de revestimiento, se inyecta en un animal vivo o muerto, por ejemplo un ratón. Después de incubación durante un período de tiempo (por ejemplo, dos horas) en el animal, tejidos u órganos específicos se recuperan, y las moléculas bi-funcionales asociadas con órganos específicos se pueden caracterizar, por amplificación por ejemplo, PCR y/o secuenciación de los identificadores correspondientes. Como un ejemplo específico, un ratón que lleva un tumor puede ser inyectado con una biblioteca de moléculas bi-funcionales. Después de la incubación, el tumor puede ser aislado del animal. Las moléculas bi-funcionales asociadas con el tumor son potenciales terapéuticos o diagnósticos para ese cáncer.

[0625] Las moléculas diana antes mencionadas pueden ser de cualquier estructura supramolecular (por ejemplo nanogrupos, complejo multiproteico, ribosomas), macromolécula (por ejemplo, ADN, ARN, proteínas, polímeros, tales como hidratos de carbono, tiofenos, fibrina), o compuesto de bajo peso molecular (por ejemplo, cAMP, pequeñas hormonas peptídicas, quelatos, la morfina, un fármaco). Después de haber realizado cualquiera de las selecciones anteriores, los identificadores pueden tomarse a través de una ronda más del mismo u otro protocolo de selección. Este proceso se puede repetir hasta recuperarse un número apropiadamente pequeño de diferentes moléculas bi-funcionales.

[0626] La selección se puede realizar en la presencia de uno o más ligandos específicos para el sitio en un objetivo. Por ejemplo, si se desea evitar la identificación de ligandos a un sitio diana particular, ligandos conocidos a ese sitio se pueden incluir durante las selecciones. El ligando conocido puede entonces competir con las moléculas bifuncionales para la unión al sitio en particular reduciendo o eliminando así la unión de moléculas bifuncionales en el sitio. De esta manera, las moléculas bifuncionales no serán identificadas en base a su afinidad con el sitio diana particular.

[0627] Después de haber realizado cualquiera de las selecciones anteriores, las etiquetas de las moléculas bifuncionales de salida pueden ser amplificadas por PCR o por otros medios, secuenciadas y la composición química de la molécula identificada.

5 **Visualización de polivalentes y otros medios para aumentar la probabilidad de identificar moléculas codificadas con características débiles.**

10 **[0628]** Bajo ciertas condiciones los requisitos de una molécula codificada, a fin de aislarse durante el paso de cribado, son demasiado fuertes, y se espera que pocas o ninguna de las moléculas codificadas de una biblioteca cumplan los requisitos. Tales requisitos pueden ser, por ejemplo de alta afinidad o alta rotación catalítica. Los métodos y el éxito de la pantalla multivalente en selecciones de afinidad es evidente a partir de los sistemas similares a los descritos aquí, tales como presentación en fagos como debe reconocerse por las personas expertas en la técnica

15 Por lo tanto, puede ser deseable emplear un modo de visualización multivalente, es decir, para generar bibliotecas de moléculas multivalentes codificadas (múltiples moléculas codificadas unidas a una etiqueta). Durante un paso de selección en el que por ejemplo una molécula codificada interactúa débilmente con una proteína diana, una molécula multivalente codificada puede interactuar con múltiples dianas proteicas a través de las múltiples copias de moléculas codificadas que contiene, y, como resultado, se puede unir con mayor afinidad por el efecto de avidéz. Del mismo modo, en un paso de tamizado o selección para la eficiencia catalítica, una molécula multivalente codificada puede generar más producto en un momento dado, y puede aislarse debido a esto.

20 **[0629]** Un medio preferido de generación de bibliotecas de moléculas multivalentes codificada que contienen cada uno múltiples copias de la misma molécula codificada, es el siguiente: La pieza de etiqueta de ADN (denotada "oligonucleótido de visualización" o "identificador de cadena única") empleada para la reacción química puede ser sintetizada con 1 o más manijas reactivas usando química de fosforamidita estándar. Una estrategia para la introducción de pantalla multivalente implica la incorporación de dobladores o tripladores (tales como Glen Research catálogo nº 10-1920-90 o 10-1922-90) una o más veces formando estructuras de dendrímico que pueden ser limitadas por las manijas reactivas p.ej. grupo de amino, ácido, tiol o aldehído (o cualquier entidad química útil como punto de partida en una reacción química. Esto permite la formación de una única secuencia de ADN conectada a cualquier número de identificadores de reactivos, tales como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o manijas más reactivas. Figura 53 muestra 3 ejemplos de una simple etiqueta de amino-ADN cuádruple que permite la síntesis y la visualización de la misma molécula codificada unida a una única etiqueta de codificación. Puede ser deseable incluir espaciamento de grupos tales como unidades de polietilenglicol (PEG) en cualquier punto en el proceso de síntesis (elegido por el experimentador) para mejorar la síntesis y visualización de la molécula sintética.

35 **[0630]** Las moléculas multivalentes codificadas ahora se pueden utilizar en diversos procesos de cribado o de selección. Por ejemplo, las moléculas multivalentes codificadas pueden ser añadidas a una columna de afinidad, a la que la proteína diana se ha inmovilizado con una densidad adecuadamente alta, por lo que las moléculas multivalentes codificadas pueden interactuar con varios objetivos inmovilizados simultáneamente. Esto conducirá al aislamiento de moléculas bifuncionales que contienen moléculas codificadas con afinidad por la proteína diana inmovilizada. El uso de moléculas codificadas multivalentes puede ser particularmente ventajoso a la hora de seleccionar la afinidad a una molécula diana homodimérica, o cualquier otro destino que contenga dos o más sitios de unión idénticos. Objetivos relevantes incluyen proteínas de la membrana tales como el receptor Epo, p53, HER2, receptor de insulina, muchas interleucinas, ADN palindrómica o secuencias de ARN, o fibrina. Moléculas divalentes codificadas que contienen moléculas codificadas idénticas son también apropiadas para la selección de afinidad en moléculas diana con un sitio de unión, donde el sitio de unión es, en parte o totalmente simétrico, y por lo tanto permite que interactúen dos moléculas codificadas idénticas.

40 **[0631]** En otra realización, la adición de un elemento auxiliar que comprende una molécula auxiliar que se sabe que interactúa con la diana, está ligado a un oligonucleótido capaz de hibridar a una región en la porción de ADN de las moléculas de la biblioteca bifuncionales pueden ayudar al aislamiento de una molécula bifuncional por ejemplo, mediante el aumento de la afinidad global del complejo de molécula auxiliar/molécula bifuncional para la diana. La Figura 54 representa un esquema para la adición, por hibridación, de una molécula auxiliar enlazada covalentemente a una secuencia de ADN complementaria a la región de ADN de la molécula bifuncional de la biblioteca que es proximal a la molécula mostrada. La hibridación de un segundo cebador seguido de extensión de polimerasa y la unión producirá ADNds que presenta tanto la molécula de la biblioteca codificada como la molécula auxiliar.

50 **[0632]** En consecuencia, si un ligando es conocido por un sitio de unión en una proteína, este ligando puede estar acoplado a la molécula bifuncional, con el fin de guiar la molécula codificada a la proteína diana, y con el fin de aumentar la afinidad de la molécula bifuncional (que lleva el ligando conocido) para la proteína diana. Enfoques similares se pueden utilizar para el aislamiento de moléculas codificadas con afinidad por un sitio de unión diana, donde el sitio de unión puede ser ocupado por tanto la molécula codificada como el ligando conocido de forma simultánea. Por último, puede ser deseable aumentar la afinidad general de la molécula bifuncional para la diana mediante la vinculación de un corto oligonucleótido que es complementaria a la etiqueta de la molécula bifuncional a

la diana. El oligonucleótido corto entonces funcionará como un resto auxiliar que aumenta la afinidad de la molécula bifuncional por la diana, por hibridación del oligonucleótido corto a la molécula bifuncional.

Selecciones que emplean tales moléculas bi-funcionales a las que se ha unido un resto ayudante se pueden aplicar a la selección por afinidad contra todo tipo de objetivos, incluyendo los heterodímeros de proteína, así como los heterodímeros de proteína, y por lo tanto dianas moleculares incluyen HER2, receptor de insulina, VEGF, EGF, IL-4, IL-2, TNF- α , la caja TATA de regiones promotoras eucariotas, y muchos otros.

[0633] En otra realización, un objetivo y las moléculas bifuncionales pueden ser modificadas para permitir el cribado. Por ejemplo, un grupo -SH se puede introducir en una diana de la proteína por mutagénesis de un aminoácido a una cisteína. Correspondientemente, una biblioteca de moléculas bifuncionales se puede sintetizar de tal modo que las moléculas codificadas llevan un grupo -SH. Alternativamente, una biblioteca se puede hacer reaccionar después de la síntesis con un reactivo que lleva un grupo -SH. Cribados pueden entonces llevarse a cabo en condiciones que inducen la formación de un enlace S-S entre el -SH de la diana y el -SH de las moléculas codificadas de la biblioteca. De esta manera, las moléculas bifuncionales pueden ser dirigidas a un sitio específico en el objetivo.

[0634] La biblioteca combinatoria dinámica de dímeros o trímeros de moléculas codificadas. Las moléculas bi-funcionales de una biblioteca pueden estar diseñadas de una manera que conducen a formación de complejos transitorios entre 2, 3, o más complejos bi-funcionales durante el proceso de selección. Esto puede ser deseable, especialmente en los casos en que las bibliotecas que han sido generadas son relativamente pequeñas, o en los casos en que es deseable para cribar un gran número de combinaciones de moléculas codificadas para efectos sinérgicos. Con el fin de generar complejos transitorios, las moléculas bi-funcionales pueden ser diseñadas de modo que comprendan un medio de un par de interacción transitoria. Por ejemplo, una región de oligonucleótido monocatenario corto puede ser incluida en el diseño de la etiqueta de las moléculas bi-funcionales; si algunas de las moléculas bi-funcionales llevan una entidad molecular "A" y algunas otras moléculas bifuncionales de la biblioteca llevan a otra entidad molecular "B" que interactúa de forma transitoria, es decir, forma un complejo de corta duración con, "A", a continuación, los dos conjuntos de moléculas bi-funcionales de la biblioteca formarán dímeros transitorios de moléculas bi-funcionales. Estos dímeros transitorios pueden entonces ser expuestos a un proceso de selección, para la selección de afinidad de ejemplo, donde se examinan a continuación los dímeros para capacidad de unirse a un cierto objetivo. Como ejemplo, para cada una de las especies de moléculas bi-funcionales, la mitad de las moléculas bi-funcionales generadas llevan a la secuencia de oligo 3'-ATGC-5' en la proximidad de la molécula codificada, y la otra mitad de las moléculas bifuncionales generadas llevan la secuencia de oligo 3'-GCTA-5'. Cuando se incuban todas las moléculas bi-funcionales generadas adecuadamente a baja temperatura, diferentes combinaciones de dímeros se forman transitoriamente, y permiten que se seleccione una característica mostrada por la combinación de las correspondientes dos moléculas codificadas. Esta característica podría ser la unión de las dos moléculas codificadas del dímero al unirse simultáneamente a una molécula diana. Si se diseñan adecuadamente, pueden ser formados trímeros (transitoriamente), por la formación de ADN triplex entre tres moléculas bi-funcionales. De esta manera, todos los posibles dímeros (o trímeros) de un conjunto de moléculas bi-funcionales pueden ser examinados para la función deseada.

[0635] Una vez que se ha hecho el análisis de una biblioteca de moléculas bifuncionales, se pueden identificar las moléculas bi-funcionales aisladas. Esto puede hacerse sin la amplificación de ADN o más preferiblemente mediante el uso de PCR u otros medios de amplificación de ADN. A continuación, la estructura de las moléculas aisladas puede ser identificada a partir de la secuencia de etiqueta directamente utilizando técnicas tales como la pirosecuenciación descrita por Margulies, M. et al. (Nature 2005 15 de Sep; 437 (7057): 376-80) e incorporada en el presente documento por referencia o por una técnica de sondeo descrito en WO2005093094 u otro medio de secuenciación directa sin clonación. Alternativamente, las etiquetas pueden ser clonadas y secuenciadas por medios convencionales tales como la secuenciación de Sanger, secuenciación basada en espectrometría de masas, solo secuenciación molécula, o secuenciación por hibridación a ensayos de oligonucleótido.

[0636] Las características de las moléculas codificadas así identificadas pueden ahora ser analizadas, ya sea en su forma libre (después de la resíntesis de la química orgánica o después de la generación de la molécula bifuncional seguido de la escisión del enlazador que conecta la molécula codificada y su identificador) o en su forma de oligonucleótido ligado (como una molécula bi-funcional).

Control de calidad de la generación de biblioteca.

[0637] Puede ser deseable probar la eficiencia de la reacción durante todo el conjunto o un subconjunto de las reacciones químicas. Un método simple para la evaluación de la eficiencia de las transformaciones es el uso de la espectroscopia de masas para el análisis de las transformaciones de la biblioteca. En consecuencia, una pequeña muestra de todos los pocillos de reacción, un subconjunto o pozos individuales puede ser recogido y analizado directamente por cualquier herramienta de análisis disponible, tales como MALDI-TOF MS o electropulverización MS. Alternativamente, la muestra puede ser sometida a una serie de métodos para la ayuda del análisis. En una realización, puede ser deseable purificar el identificador a partir de ADN no deseado, entidades químicas, tampones, etc., utilizando métodos tales como HPLC/FPLC, filtración en gel, cromatografía de ion, electroforesis en gel o el uso de la inmovilización sobre el soporte sólido seguido de elución del producto de biblioteca. Posteriormente, el ADN identificador se puede analizar usando métodos espectroscópicos, incluyendo pero no limitado a MALDI-TOF o ES-

MS.

[0638] En algunas realizaciones, puede ser necesario aplicar métodos adicionales para la simplificación del paso analítico. Al contener cada molécula bifuncional generada por el proceso de generación de la biblioteca una parte de ADN como una parte química, todas las muestras siguientes al primer evento de reserva comprenden tanto una parte de ADN heterogénea (debido a las diferencias en la secuencia) como parte química heterogénea debido las diferencias en la composición química. En consecuencia, con el fin de analizar las reacciones químicas, puede ser deseable separar la porción de ADN de la molécula bifuncional de la entidad química. Por lo tanto, un método para la separación es el uso de un ligador selectivamente escindible que conecta el ADN y la molécula pequeña que permite la escisión y posterior (opcional) eliminación del ADN que permite el análisis del fragmento químico restante.

[0639] Enlazadores selectivamente escindibles se han descrito en otra parte y se incorporan aquí por referencia Pedersen (Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2). Un ejemplo es el uso de enlazadores foto-escindibles o el uso de enlazadores químicamente lábiles, tales como un enlazador que comprende y enlace S-S que se puede escindir selectivamente por agentes reductores tales como la TDT o TCEP.

[0640] En un enfoque alternativo, una secuencia de ADN fija de la etiqueta de ADN que separa la entidad química de la parte de codificación de ADN heterólogo puede contener un sitio de restricción reconocido por una endonucleasa de restricción de ADN. Consecuentemente, la escisión de ADN produciría una muestra que contiene un pequeño segmento de ADN uniforme conectado a una entidad química heteróloga. Este fragmento puede ser purificado por varios métodos que incluyen pero no se limitan a electroforesis de gel, HPLC o hibridación a un biotinilado de oligonucleótido de ADN complementario al segmento de ADN que comprende la reserva de fragmentos químicos, seguido de la unión a perlas de estreptavidina (perlas SA) y la posterior elución de fragmentos de ADN.

[0641] El ejemplo descrito a continuación se incluye para describir un principio para la evaluación de eficiencias de transformación durante la generación de una biblioteca de moléculas bifuncionales: El ejemplo se utiliza para ilustrar un principio para el control de calidad en una o más reacciones individuales, una reserva de subconjunto de reacciones o una reserva muestra recogida de todas las reacciones.

[0642] En un procedimiento de generación de biblioteca de división y mezcla, reacciones químicas n se llevan a cabo produciendo fragmentos químicos n ligados a diferentes etiquetas que producen productos intermedios con una estructura común representada en la Figura 55.

[0643] El procedimiento representado en la Figura 55 puede llevarse a cabo en cada ronda de reacción química para monitorear la eficiencia de reacción. Si cualquier reacción no se ejecuta satisfactoriamente, todos o sólo un subconjunto de reacciones puede repetirse y sujetarse a otra ronda de análisis. Tal proceso utilizando reacciones químicas, seguido de control de calidad en las velocidades de transformación se puede repetir cualquier número de veces hasta que se logren y se verifiquen suficientes resultados químicos.

Para algunos análisis puede ser deseable purificar la muestra por electroforesis en gel o por otros medios tales como para cosechar el identificador de ADNss o ADNds que comprende la entidad química y purifica este resto a partir del ADN restante en la muestra, tales como etiquetas de excedentes no ligados.

[0644] Alternativamente, puede ser deseable purificar una forma monocatenaria del identificador p.ej. por electroforesis en gel de UREA-PAGE antes del paso 2 descrito anteriormente.

[0645] Otro método para el control de las eficacias de transformación en la generación de la biblioteca consiste en incluir uno o más imitadores de biblioteca, una molécula de ADN con una entidad reactiva, en la etapa de síntesis de la biblioteca que contiene una secuencia específica de ADN preferiblemente no relacionada con cualquier secuencia utilizada para el marcado de la biblioteca. El uno o más imitadores pueden ser incluidos como trazadores para monitorear una sola reserva de subconjunto o todo el conjunto de reacciones en cualquier paso de síntesis o desprotección durante la generación de la biblioteca. Los imitadores serán transformados químicamente de modo similar a la entidad reactiva en el identificador en el proceso de generación de la biblioteca y pueden ser incluidos en cualquier paso de reacción específica o en múltiples etapas de reacción. A medida que cada imitador contiene una secuencia de ADN única, uno o más imitadores se pueden restar específicamente de la biblioteca en cualquier paso y se analizaron para las transformaciones químicas. Esto permite que el experimentador analice continuamente la reacción química dentro de la síntesis de la biblioteca mediante el examen de los imitadores de control incluidos. Los métodos para el aislamiento de imitador incluyen, pero no se limitan a la purificación por UREA-PAGE, HPLC/FPLC o purificación usando la unión a ácidos nucleicos de la cadena complementaria, PNA, LNA o molécula con función de hibridación específica equivalente, que lleva un mango, tal como un grupo de biotina, útil para la purificación tal como en perlas SA como las descritas anteriormente (Figura 56). Posteriormente los imitadores pueden analizarse mediante cualquier herramienta analítica adecuada, tal como MALDI o EM por electropulverización.

[0646] Un método alternativo para la purificación de los imitadores de control en la biblioteca consiste en incluir un engarce escindible selectivo que conecta un mango para la purificación y la unidad química reactiva. La Figura 57 representa el principio general. La unidad reactiva (sitio) es cualquier grupo reactivo adecuado, por ejemplo pero no

limitado a un grupo amino, tiol, ácido carboxílico o grupo aldehído. El resto de oligonucleótido es opcional, pero proporciona un excelente mango para análisis del peso molecular utilizando MS. El enlazador escindible (opcionalmente) es selectivamente escindible por cualquier medio tal como por ejemplo por medios enzimáticos, químicos o métodos fotoescindibles. La purificación (opcional) puede ser cualquier unidad capaz de ser recuperada selectivamente.

Síntesis con plantilla:

[0647] En algunas realizaciones puede ser deseable amplificar, mediante PCR u otros medios, las etiquetas recuperadas de un paso de selección y el uso del material amplificado como molde para una síntesis posterior de una biblioteca de moléculas bifuncionales. Los métodos para la síntesis de plantilla de moléculas bifuncionales incluyen, pero no se limitan a los métodos descritos en (Rasmussen (2006) WO 06/053571A2, Liu et al. (2002), WO 02/074929 A2; Pedersen et al. (2002) WO 02/103008 A2; Pedersen et al. (2003) WO03/078625 A2; Harbury y Halpin, WO 00/23458, y los métodos adicionales que se describen en el presente documento. Alternativamente, las etiquetas amplificadas se pueden utilizar para la partición de una biblioteca de moléculas bifuncionales antes de la selección sobre un objetivo. Este paso va a enriquecer un subconjunto de la biblioteca mediante hibridación con la etiqueta y el procedimiento de selección se puede repetir con esta biblioteca de subconjunto.

Tal partición de pre-selección de bibliotecas de moléculas bifuncionales se puede lograr por varios métodos que incluyen pero no se limitan a las técnicas descritas en Brenner y Lerner (1992, Proc, Natl Acad Sci. 89: 5381 -83 Lerner et al, EP 0643778 B1;. EP 0604552 B1; WO2004099441)

[0648] La re-síntesis de biblioteca sembrada o partición de subconjunto seguido de paso(s) de selección y amplificación opcional(es) descritas anteriormente pueden iterarse cualquier número de veces. Preferiblemente, los procesos son iterados hasta que se consigue suficiente sesgo de secuencia para una fácil identificación de ligandos de secuenciación de etiqueta.

[0649] Las características de las moléculas codificadas así identificadas pueden ahora ser analizadas, ya sea en su forma libre (después de la resíntesis de la química orgánica o después de la generación de la molécula bifuncional seguido de la escisión del enlazador que conecta la molécula codificada y su identificador) o en su forma de oligonucleótido ligado (como una molécula bi-funcional).

[0650] Una vez que la biblioteca se ha formado de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, se debe cribar la biblioteca por compuestos químicos teniendo características deseables predeterminadas. Características deseables predeterminadas pueden incluir unión a una diana, catalíticamente el cambio de la diana, reaccionando químicamente con una diana de una manera que altera/modifica la diana o la actividad funcional de la diana, y uniéndose covalentemente a la diana como en un inhibidor de suicida. Además de especies bioactivas producidas como se describe aquí anteriormente, especies bioactivas preparadas de acuerdo con el método A y B a continuación se pueden seleccionar de acuerdo con la presente invención.

[0651] A. Las moléculas pueden ser compuestos individuales en su "estado" final, que están etiquetados individualmente y por separado. Compuestos individuales por ejemplo, pueden individualmente estar unidos a una etiqueta única. Cada etiqueta única contiene información sobre ese compuesto específico, como por ejemplo, estructura, masa molecular etc.

[0652] B. Una molécula puede ser una mezcla de compuestos, que se pueden considerar para estar en su "estado" final. Estas moléculas están normalmente etiquetadas individualmente y por separado, es decir, cada compuesto individual en una mezcla de compuestos se puede conectar a la misma etiqueta. Otra etiqueta se puede utilizar para otra mezcla de compuestos. Cada etiqueta única contiene información sobre esa mezcla específica, como por ejemplo, la posición espacial en un plato.

[0653] La diana puede ser cualquier compuesto de interés. El objetivo puede ser una proteína, péptido, carbohidrato, polisacárido, glicoproteína, hormona, receptor, antígeno, anticuerpo, virus, sustrato, metabolito, análogo de estado de transición, cofactor, inhibidor, fármaco, colorante, nutriente, factor de crecimiento, célula, tejido, etc., sin limitación. Los objetivos particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a, enzima conversora de angiotensina, renina, ciclooxygenasa, 5-lipoxigenasa, enzima convertidora IIL- 1 0, receptores de citocinas, receptor de PDGF, deshidrogenasa de monofosfato de inosina tipo II, β -lactamasas, y P-citocromo fúngico 450. Dianas pueden incluir, pero no se limitan a, bradiquinina, elastasa neutrófila, las proteínas del VIH, incluyendo *tat*, *rev*, *gag*, *int*, TA, nucleocápsida, etc., VEGF, bFGF, TGF β , KGF, PDGF, trombina, teofilina, cafeína, sustancia P, IgE, sPLA2, glóbulos rojos, glioblastomas, coágulos de fibrina, PBMC, hCG, lectinas, selectinas, citocinas, ICP4, proteínas del complemento, etc. El objetivo también puede ser por ejemplo, una superficie (tal como metal, plástico, material compuesto, vidrio, cerámica, caucho, piel, o tejido); un polímero; un catalizador; o una biomolécula diana tal como un ácido nucleico, una proteína (incluyendo enzimas, receptores, anticuerpos, y glicoproteínas), una molécula de señal (tales como cAMP, trifosfato de inositol, péptidos, o prostaglandinas), un carbohidrato, o un lípido. Los ensayos de unión se pueden combinar ventajosamente con los ensayos de actividad para el efecto de un producto de reacción en una función de una molécula diana.

- 5 [0654] Las bibliotecas de la presente invención pueden contener moléculas que potencialmente podrían unirse a cualquier diana conocida o desconocida. La región de unión de una molécula diana podría incluir un sitio catalítico de una enzima, un bolsillo de unión en un receptor (por ejemplo, un receptor acoplado a proteína G), un área de superficie de proteína implicada en una proteína o proteína de interacción proteína-ácido nucleico (preferiblemente una región de punto caliente), o un sitio específico en el ADN (tales como el surco mayor). La función natural del objetivo podría ser estimulada (agonizante), reducida (antagoniza), no afectada, o completamente cambiada por la unión del producto de reacción. Esto depende del modo de unión precisa y el sitio de unión particular que ocupa el producto de reacción en el objetivo.
- 10 [0655] Sitios funcionales (tales como la interacción proteína-proteína o sitios catalíticos) en proteínas a menudo son más propensos a unirse a moléculas que otra más áreas de superficie neutral sobre una proteína. Además, estos sitios funcionales contienen normalmente, una región más pequeña que parece ser el principal responsable de la energía de enlace: Las llamadas regiones de punto caliente (Wells, et al. (1993) RECIENTE, PROG HORMONAL RES., 48: 253-262). Este fenómeno facilita la selección de moléculas que afectan a la función biológica de una diana determinada.
- 15 [0656] La unión entre la molécula plantilla y producto de reacción permite la rápida identificación de moléculas usando diversas estrategias de selección de la unión. Esta invención permite ampliamente la identificación de moléculas de unión para cualquier molécula diana conocida. Además, nuevas dianas desconocidas pueden ser descubiertas mediante el aislamiento de moléculas de unión frente a antígenos desconocidos (epítomos) y el uso de estas moléculas de unión para la identificación y validación. En otra realización preferida, la molécula diana está diseñada para imitar un estado de transición de una reacción química; uno o más productos de reacción resultantes de la selección puede estabilizar el estado de transición y catalizar la reacción química.
- 20 [0657] El límite superior para la fuerza de las condiciones de rigurosidad es la desintegración del complejo que comprende la molécula que se muestra y la región de codificación. Condiciones de cribado son conocidas para un experto normal en la técnica.
- 25 [0658] Complejos que tienen características deseables predeterminadas pueden dividirse lejos del resto de la biblioteca mientras que todavía están unidas a una etiqueta identificadora de ácidos nucleicos por diversos procedimientos conocidos para un experto normal en la técnica. En una realización de la invención, los productos deseables se particionan lejos de la biblioteca entera sin degradación química del ácido nucleico unido de tal manera que los ácidos nucleicos de identificadores son amplificables. La parte del identificador que comprende las etiquetas puede entonces amplificarse, ya sea todavía unidas al compuesto químico deseable o después de la separación del compuesto químico deseable.
- 30 [0659] Miembros de la biblioteca que se unen a una molécula diana pueden ser liberados por la desnaturalización, el ácido, o sales caotrópicas. Alternativamente, condiciones de elución pueden ser más específicas para reducir de fondo o para seleccionar una especificidad deseada. La elución se puede lograr usando la proteólisis para escindir un enlazador entre la molécula diana y la superficie de inmovilización o entre el producto de reacción y la plantilla. Además, la elución se puede lograr por la competencia con un ligando competitivo conocido por la molécula diana. Alternativamente, una reacción de PCR puede llevarse a cabo directamente en presencia de las moléculas diana lavadas al final del procedimiento de selección. Por lo tanto, las moléculas de unión no necesitan ser eluibles desde el objetivo a ser seleccionable ya que se necesita sólo el molde para la amplificación adicional o clonación, no el producto de reacción en sí. De hecho, algunas moléculas diana se unen los ligandos más ávidos tan fuertemente que sería difícil la elución.
- 35 [0660] En una cierta realización, la molécula deseable actúa sobre la diana sin ninguna interacción entre las secuencias de codificación unidas al compuesto de visualización deseable y la diana. En una realización, los compuestos químicos deseables se unen a la diana seguido de una partición del complejo a partir de productos no unidos por un número de métodos. Los métodos incluyen plástico de unión, filtro de nitrocelulosa de unión, cromatografía en columna, filtración, cromatografía de afinidad, centrifugación, y otros métodos bien conocidos para la inmovilización de los objetivos.
- 40 [0661] Brevemente, la biblioteca se somete al paso de separación, que puede incluir contacto entre la biblioteca y una columna sobre la que está unido el objetivo. Todas las secuencias de identificadores que no codifican para un producto de reacción teniendo una actividad hacia la diana pasarán a través de la columna. Entidades químicas indeseables adicionales (por ejemplo, entidades que reaccionan de forma cruzada con otras dianas) pueden eliminarse por métodos contra-selección. Complejos deseables están unidos a la columna y pueden eluirse cambiando las condiciones de la columna (por ejemplo, sal, etc.) o la secuencia de identificador asociada con el compuesto químico deseable puede ser escindido y eluido directamente.
- 45 [0662] En una cierta realización, los pasos básicos implican la mezcla de la biblioteca de complejos con la diana inmovilizada de interés. El objetivo se puede fijar a una matriz de columna o pocillos de microtitulación con la inmovilización directa o por medio de anticuerpo de unión u otras interacciones de alta afinidad. En otra realización, la diana y las moléculas mostradas interactúan sin inmovilización de la diana. Moléculas que se muestran que se
- 50
- 55
- 60
- 65

unen a la diana serán retenidas en esta superficie, mientras que las moléculas de no unión que se muestran serán eliminadas durante una sola o una serie de pasos de lavado. Los identificadores de complejos unidos a la diana se pueden separar por escisión de la conexión física a la molécula sintética. Se puede considerar ventajosamente para llevar a cabo un paso de cromatografía después de (o) en lugar del paso de lavado. Después de la escisión del enlace físico entre la molécula sintética y el identificador, el identificador puede ser recuperado de los medios y opcionalmente amplificado antes del paso de decodificación.

[0663] En los protocolos de elución tradicionales, los falsos positivos debido a condiciones de unión y lavado subóptimas son difíciles de eludir y pueden requerir ajustes elaboradas de condiciones experimentales. Sin embargo, rara vez se obtiene un enriquecimiento de más de 100 a 1,000. El proceso de selección usado en el Ejemplo 7 en el presente documento alivia el problema con falso positivo que se obtiene debido a que los complejos de unión no específicos, en gran medida permanecen en la cámara de reacción. Los experimentos presentados en este documento sugieren que puede obtenerse un enriquecimiento de más de 107.

[0664] Adicionalmente, los compuestos químicos que reaccionan con una diana pueden separarse de aquellos productos que no reaccionan con la diana. En un ejemplo, un compuesto químico que se une covalentemente a la diana (tal como un inhibidor de suicida) puede lavarse bajo condiciones muy rigurosas. El complejo resultante puede entonces tratarse con proteinasa, ADNasa u otros reactivos adecuados para escindir un ligador y liberar los ácidos nucleicos que están asociados con el compuesto químico deseable. Los ácidos nucleicos liberados pueden amplificarse.

[0665] En otro ejemplo, la característica deseable predeterminada del producto deseable es la capacidad del producto para transferir un grupo químico (tal como la transferencia de acilo) a la diana y, por tanto inactivar la diana. Se podría tener una biblioteca de productos donde todos los productos tienen un grupo químico de tioéster, o grupo químico activado similar. Tras el contacto con la diana, los productos deseables transferirán el grupo químico a la diana cambiando concomitantemente el producto deseable de un tioéster a un tiol. Por lo tanto, un método de particionado que identificaría productos que son ahora tioles (en vez de tioésteres) permitirá la selección de los productos deseables y la amplificación de la asociada con el mismo ácido nucleico.

[0666] Hay otros procesos de separación y cribado que son compatibles con la presente invención que son conocidos para un experto normal en la técnica. En una realización, los productos pueden fraccionarse por un número de métodos comunes y luego cada fracción se ensayaron entonces para la actividad. Los métodos de fraccionamiento pueden incluir tamaño, pH, hidrofobia, etc.

[0667] Para seleccionar una molécula que se une a una proteína expresable en una superficie celular, tal como un canal iónico o un receptor de transmembrana, las propias células pueden usarse como el agente de selección. La biblioteca preferiblemente se expone por primera vez a las células que no expresan la molécula diana en sus superficies para eliminar miembros de la biblioteca que se unen específicamente o no específicamente a otros epítopos de la superficie celular. Alternativamente, las células que carecen de la molécula diana están presentes en gran exceso en el proceso de selección y separable (por fluorescencia de células activadas (FACS), por ejemplo) a partir de células que llevan la molécula diana. En cualquier método, las células que llevan la molécula diana a continuación, se utilizan para aislar miembros de la biblioteca que llevan la molécula diana (por ejemplo, por sedimentación de las células o por la clasificación FACS). Por ejemplo, un ADN recombinante que codifica la molécula diana se puede introducir en una línea celular; miembros de la biblioteca que se unen las células transformadas pero no las células no transformadas se enriquecen de aglutinantes de molécula diana. Este enfoque también se llama sustracción, selección y se ha utilizado para la presentación en fagos en las bibliotecas de anticuerpos (Hoogenboom et al. (1998) IMMUNOTECH 4: 20).

[0668] Un procedimiento de selección también puede implicar la selección para la unión a receptores de superficie celular que se internalizan de modo que el receptor junto con la molécula de unión seleccionada pasa en el citoplasma, núcleo, u otro compartimento celular, tal como el aparato de Golgi o lisosomas. Dependiendo de la constante de moléculas de unión específicas seleccionadas de velocidad de disociación, estas moléculas pueden localizarse principalmente dentro de los compartimentos intracelulares. Miembros de la biblioteca internalizados pueden distinguirse de las moléculas unidas a la superficie celular mediante el lavado de las células, preferiblemente con un desnaturalizante. Más preferiblemente, técnicas de fraccionamiento subcelular estándar se utilizan para aislar los miembros de la biblioteca seleccionados en un compartimento subcelular deseado.

[0669] Un protocolo de selección alternativa también incluye un ligando conocido débil fijado a cada miembro de la biblioteca. El ligando conocido guía la selección mediante la interacción con una parte definida de la molécula diana y se centra la selección en moléculas que se unen a la misma región, proporcionando un efecto cooperativo. Esto puede ser particularmente útil para aumentar la afinidad de un ligando con una función biológica deseada pero con una potencia demasiado baja.

[0670] Otros métodos para la selección o partición también están disponibles para uso con la presente invención. Estos incluyen, por ejemplo: inmunoprecipitación (directa o indirecta), donde la molécula diana es capturada junto con miembros de la biblioteca; ensayos de cambio de movilidad en geles de agarosa o poliacrilamida, donde los

miembros de la biblioteca seleccionados migran con la molécula diana en un gel; centrifugación en gradiente de cloruro de cesio para aislar la molécula diana con miembros de la biblioteca; espectroscopia de masas para identificar las moléculas diana marcadas con miembros de la biblioteca. En general, cualquier método es útil en el que el complejo de miembro de biblioteca/molécula diana se puede separar de miembros de la biblioteca no unidos a la diana.

[0671] El proceso de selección es muy adecuado para optimizaciones, donde las etapas de selección se realizan en serie, comenzando con la selección de moléculas de unión y terminando con una molécula de unión optimizada. Los procedimientos de cada paso se pueden automatizar usando varios sistemas robóticos.

[0672] Por lo tanto, la invención permite el suministro de una biblioteca adecuada y molécula diana a un sistema totalmente automático que finalmente genera una molécula de unión optimizada. En condiciones ideales, este proceso debe funcionar sin ningún requisito para el trabajo externo fuera del sistema robótico durante todo el procedimiento.

[0673] Los métodos de selección de la presente invención se pueden combinar con la selección secundaria o cribado para identificar productos de reacción capaces de modificar la función de la molécula diana tras la unión. Por lo tanto, los métodos, descritos en el presente documento se pueden emplear para aislar o producir moléculas que se unen y modifican la función de cualquier proteína o ácido nucleico.

[0674] Por ejemplo, la química del ácido nucleico de plantilla se puede utilizar para identificar, aislar o producir moléculas de unión (1) que afectan a la actividad catalítica de las enzimas diana mediante la inhibición de la catálisis o modificando la unión al sustrato; (2) que afectan a la funcionalidad de los receptores de proteínas, mediante la inhibición de la unión a receptores o mediante la modificación de la especificidad de la unión a receptores; (3) que afectan a la formación de multímeros de proteína mediante la interrupción de la estructura cuaternaria de subunidades de proteína; o (4) la modificación de propiedades de transporte de una proteína mediante la interrupción de transporte de moléculas pequeñas o iones.

[0675] Los ensayos funcionales pueden estar incluidos en el proceso de selección. Por ejemplo, después de seleccionar la actividad de unión, miembros de la biblioteca seleccionados se pueden ensayar directamente para un efecto funcional deseado, como un efecto en la señalización celular. Esto puede, por ejemplo, realizarse a través de metodologías FACS.

[0676] Las moléculas de unión de la invención pueden seleccionarse para otras propiedades, además de la unión. Por ejemplo, para seleccionar para la estabilidad de las interacciones en un entorno de trabajo deseado de unión. Si se desea la estabilidad en la presencia de una cierta proteasa, esa proteasa puede ser parte del medio de tampón utilizado durante la selección. Del mismo modo, la selección puede llevarse a cabo en extractos de suero o celulares o en cualquier tipo de soporte, acuoso u orgánico. Las condiciones que interrumpen o degradan la plantilla sin embargo deben evitarse para permitir la amplificación posterior.

[0677] Selecciones para otras propiedades deseadas, tales como las actividades funcionales catalíticas u otras, también se pueden realizar. Generalmente, la selección debe estar diseñada de tal manera que miembros de la biblioteca con la actividad deseada se pueden aislar sobre esa base de otros miembros de la biblioteca. Por ejemplo, miembros de la biblioteca pueden ser examinados para la capacidad de doblar o de otro modo significativamente cambiar de conformación en presencia de una molécula diana, tal como un ión metálico, o bajo determinadas condiciones de pH o de salinidad. Los miembros de la biblioteca plegados se pueden aislar mediante la realización de la electroforesis en gel no desnaturante en las condiciones de interés. Los miembros de la biblioteca plegados migran a una posición diferente en el gel y, posteriormente, se pueden extraer a partir del gel y aislarse.

[0678] La selección para actividad catalítica se puede realizar mediante selecciones de afinidad en columnas de afinidad análoga del estado de transición (Baca et al. (1997) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 94 (19): 10063-8) o mediante esquemas de selección basados en funciones (Pedersen et al. (1998) Proc Natl Acad Sci EE.UU. 95 (18): 10523-8).

[0679] Del mismo modo, los productos de reacción que fluorescen en presencia de ligandos específicos se pueden seleccionar por clasificación basada en FACS de polímeros traducidos enlazados a través de sus plantillas de ADN a las perlas. Esas perlas que presentan fluorescencia en presencia, pero no en ausencia, del ligando diana son aisladas y caracterizadas. Perlas útiles con una población homogénea de plantillas de ácido nucleico en cualquier grano se pueden preparar usando la técnica de síntesis de escisión ppol en la perla, de tal manera que cada perla se expone a una única secuencia de nucleótidos. Alternativamente, una plantilla de asti- diferente (cada una complementaria a sólo una plantilla única diferente) puede ser sintetizada en perlas usando una técnica de reserva de escisión y, a continuación, puede hibridarse para capturar una biblioteca en fase de solución.

[0680] Biopolímeros terminados con biotina se pueden seleccionar para la catálisis real de reacciones de rotura de enlace haciendo pasar estos biopolímeros sobre una resina vinculada a través de un sustrato a la avidina. Esos biopolímeros que catalizan escisión de sustrato auto-eluyen de una columna cargada con esta resina. Del mismo

modo, los biopolímeros terminados por biotina pueden ser seleccionados para la catálisis de reacciones de formación de enlace. Un sustrato está ligado a la resina y el segundo sustrato está vinculado a avidina. Los biopolímeros que catalizan la formación de enlaces entre los sustratos se seleccionan por su capacidad para hacer reaccionar los sustratos, resultando en la unión del biopolímero a la resina.

5 **[0681]** Miembros de biblioteca también pueden seleccionarse por sus efectos catalíticos sobre la síntesis de un polímero a la que la plantilla se une. Por ejemplo, el miembro de la biblioteca puede influir en la selección de unidades de monómero a polimerizar, así como la forma en la reacción de polimerización se lleva a cabo (por ejemplo, estereoquímica, tacticidad, actividad). Los polímeros sintetizados se pueden seleccionar para propiedades específicas, tales como, el peso molecular, la densidad, la hidrofobicidad, la tacticidad, la estereoselectividad, utilizando técnicas estándar, tales como, electroforesis, filtración en gel, sedimentación centrífuga, o partición en disolventes de diferentes hidrofobicidades. La adjunta que dirige la síntesis del polímero puede entonces ser identificada.

15 **[0682]** Los miembros de la biblioteca que catalizan virtualmente cualquier reacción que causa la formación de enlace entre dos moléculas de sustrato o que resulta en la rotura del enlace en dos moléculas de productos pueden ser seleccionados. Para seleccionar para los catalizadores de formación de enlace (por ejemplo, hetero Diels-Alder, acoplamiento de Heck, reacción aldólica, o catalizadores de metátesis de olefinas), miembros de la biblioteca están unidos covalentemente a un sustrato a través de sus extremos amino o tiol 5'. El otro sustrato de la reacción se sintetiza como un derivado ligado a biotina. Cuando las soluciones diluidas de conjugado de sustrato de biblioteca se combinan con el conjugado de sustrato-biotina, aquellos miembros de la biblioteca que catalizan la formación de enlaces hacen que el grupo de biotina se unan covalentemente a sí mismos. Catalizadores de formación de enlace activo, entonces se pueden separar de miembros de la biblioteca inactivos mediante la captura de éste con estreptavidina y el lavado de miembros de biblioteca inactivos. De una manera análoga, los miembros de la biblioteca que catalizan reacciones de escisión de enlaces tales como reacciones retro-aldólicas, hidrólisis de la amida, reacciones de eliminación, o dihidroxilación de olefinas seguido de la escisión de peryodato se pueden seleccionar. En este caso, miembros de la biblioteca están unidos covalentemente a los sustratos biotinilados tal que la reacción de rotura del enlace provoca la desconexión del resto de biotina a partir de los miembros de la biblioteca. Tras la incubación bajo condiciones de reacción, catalizadores activos, pero los miembros de la biblioteca no inactivos, inducen la pérdida de sus grupos de biotina. Perlas enlazadas a 'estreptavidina pueden usarse entonces para capturar polímeros inactivos, mientras que los catalizadores activos son capaces de ser eluidos de las perlas. Selecciones de formación de enlaces relacionados y escisión del enlace se han utilizado con éxito en evolución catalítica de ARN y ADN (Jaschke et al. (2000) CURR..OPIN CHEM.BIOL 4: 257-62) Aunque estas selecciones no seleccionan explícitamente para catálisis múltiple, ARN y ADN seleccionados de esta manera han demostrado en general ser catalizadores múltiples de rotación cuando se separan de sus restos de sustrato (Jaschke et al. (2000) Curr Opin CHEM.BIOL 4: 257-62; Jaeger et al. (1999..) PROC NATL ACAD.Sci EE.UU. 96: 14712-7; Bartel et al. (1993) Science 261: 1411-8; Sen et al. (1998) CURR CHEM BIOL 2: 680-7)..

40 **[0683]** Además de catalizadores activos de evolución simple, las selecciones in vitro descritas anteriormente se utilizan para evolucionar bibliotecas poliméricas no naturales en direcciones potentes difíciles de lograr con otros enfoques de descubrimiento de catalizador. Especificidad de sustrato entre catalizadores se puede seleccionar mediante la selección de catalizadores activos en la presencia del sustrato deseado y seleccionando para los catalizadores inactivos en la presencia de uno o más sustratos no deseados. Si los sustratos deseados y no deseados se diferencian por su configuración en uno o más estereocentros, catalizadores enantioselectivos o diastereoselectivos pueden surgir de rondas de selección. Del mismo modo, la selectividad de metal puede evolucionar por selección de catalizadores activos en la presencia de metales deseados y seleccionando para los catalizadores inactivos en la presencia de metales no deseados. Por el contrario, los catalizadores con amplia tolerancia de sustrato pueden desprenderse mediante la variación de las estructuras de sustrato entre las sucesivas rondas de iteración.

50 **[0684]** Como alternativa, después de la amplificación por PCR de moldes de ADN de codificación de moléculas sintéticas seleccionadas, rondas adicionales de traducción, selección, y amplificación pueden llevarse a cabo para enriquecer la biblioteca para aglutinantes de alta afinidad. La rigurosidad de la selección se aumenta gradualmente al aumentar la concentración de sal de los tampones de unión y de lavado, disminuyendo la duración de la unión, elevando las temperaturas de unión y de lavado, y el aumento de la concentración de lavado de aditivos tales como ADN de molde o proteínas no relacionadas.

60 **[0685]** Es importante destacar que las selecciones in vitro también pueden seleccionar para la especificidad además de la afinidad de unión. Métodos de cribado de biblioteca para especificidad de unión típicamente requieren duplicar todo el cribado para cada diana o no diana de interés. En contraste, las selecciones para la especificidad se pueden realizar en un solo experimento mediante la selección de unión a la diana, así como para la incapacidad de unirse a uno o más no dianas. Por lo tanto, la biblioteca puede ser pre-agotada mediante la eliminación de miembros de la biblioteca que se unen a una no diana. Alternativamente, o además, la selección para la unión a la molécula diana se puede realizar en presencia de un exceso de uno o más no dianas. Para maximizar la especificidad, la no diana puede ser una molécula homóloga. Si la molécula diana es una proteína, las proteínas no diana adecuadas incluyen, por ejemplo, una proteína generalmente promiscua, tal como una albúmina. Si el ensayo de unión está diseñado

para atacar sólo una parte específica de una molécula diana, la no diana puede ser una variante de la molécula en la que la porción ha sido cambiada o eliminada.

5 [0686] En última instancia, una molécula de unión identificada usando la presente invención puede ser útil como un agente de diagnóstico y/o terapéutico. Una vez que se ha completado la selección, las plantillas seleccionadas opcionalmente pueden ser amplificadas y secuenciadas. Los productos de reacción seleccionados, si están presentes en cantidad suficiente, se pueden separar de las plantillas, purificadas (por ejemplo, por HPLC, cromatografía en columna, o de otro método de cromatografía), y caracterizadas además.

10 [0687] Inherente en el presente método es la selección de entidades químicas sobre la base de una función deseada; esto puede extenderse a la selección de moléculas pequeñas con una función y especificidad deseada. La especificidad puede ser necesaria durante el proceso de selección extrayendo primero los identificadores de secuencias de compuestos químicos que son capaces de interactuar con una "diana" no deseada (selección negativa, o contraselección), seguido de selección positiva con la diana deseada. Como un ejemplo, los inhibidores de citocromo fúngico P-450 son conocidos por una reacción cruzada en cierta medida con el citocromo de mamífero P-450 (que resulta en efectos secundarios graves). Inhibidores altamente específicos del citocromo fúngico podrían seleccionarse de una biblioteca eliminando primero aquellos productos capaces de interactuar con el citocromo de mamífero, seguido de retención de los productos restantes que son capaces de interactuar con el citocromo fúngico.

20 Amplificación de los oligonucleótidos identificadores

[0688] Métodos de amplificación de PCR se describen en detalle en la Patente de Estados Unidos Nos 4,683, 192, 4683, 202,4, 800.159, y 4.965, 188, y al menos en PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H. Erlich, ed., Stockton Press, Nueva York (1989); y PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis et al., eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990). El contenido de todos los documentos anteriores se incorporan en este documento por referencia.

30 [0689] El oligonucleótido identificador se puede amplificar utilizando PCR con cebadores que generan dos recortes de sitios únicos. Estos recortes de sitios se pueden utilizar para la multimerización de la región de codificación mediante la clonación en un vector adecuado para la secuenciación. Este enfoque permitirá simultáneamente la secuenciación de muchas regiones de codificación. Alternativamente, el producto PCR se clona directamente en un vector adecuado usando, por ejemplo clonación TA. En aún otro enfoque de la identidad de la molécula se establece mediante la aplicación del producto de la PCR a un microensayo adecuado.

35 [0690] Se prefiere que las partes de oligonucleótidos de los complejos bifuncionales de las bibliotecas de la invención tengan una secuencia de término común que pueda servir como cebador para la PCR, tal como se conoce en la técnica. Una secuencia de término común de este tipo puede ser incorporada como el extremo terminal de una etiqueta añadida en el ciclo final de la síntesis de la biblioteca, o puede añadirse después de la síntesis de la biblioteca, por ejemplo, utilizando los métodos de ligación enzimática descritos en este documento.

40 [0691] En realizaciones en las que la PCR ha de utilizarse para amplificar los oligonucleótidos de identificador de los complejos bifuncionales seleccionados, los oligonucleótidos de identificadores incluyen preferiblemente secuencias de cebadores de PCR. Por ejemplo, un cebador de secuencia PCR puede ser incluido en el oligonucleótido de visualización y/o puede ser incluido con el primer oligonucleótido de etiqueta. El oligonucleótido identificador puede incluir también una secuencia de cebador de PCR tapado que sigue las secuencias de etiqueta. La secuencia de capuchón se puede ligar al oligonucleótido identificador tras el ciclo final de síntesis de la biblioteca o puede ser incluido en el oligonucleótido de etiqueta del ciclo final. En los casos en los que las secuencias de cebadores de PCR se incluyeron en una etiqueta de oligonucleótido, estos oligonucleótidos de etiqueta serán más largos que los oligonucleótidos de etiqueta añadidos en los otros ciclos, ya que incluirán tanto una secuencia de etiqueta y una secuencia de cebador de PCR.

55 [0692] En los casos en los que se añade la secuencia de finalización después de la adición del reactivo final y el oligonucleótido de etiqueta final, la síntesis de una biblioteca tal como se expone en el presente documento incluirá el paso de ligación de la secuencia de capuchón con el oligonucleótido identificador, de tal manera que la porción de oligonucleótido de sustancialmente todos los miembros de la biblioteca termina en una secuencia que incluye una secuencia de cebador de PCR.

60 [0693] Secuencias de cebador de PCR adecuadas para su uso en las bibliotecas de la invención son conocidas en la técnica; cebadores y métodos adecuados se exponen, por ejemplo, en Innis et al., eds, PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, San Diego: Academic Press (1990), cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Preferiblemente, la secuencia de capuchón se añade por la ligadura a las fracciones combinadas que son productos de la ronda de síntesis final. La secuencia de capuchón se puede añadir usando el proceso enzimático utilizado en la construcción de la biblioteca.

65 [0694] Como se indicó anteriormente, la secuencia de nucleótidos de la etiqueta de oligonucleótido como parte de los métodos de esta invención, se puede determinar mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa

(PCR).

[0695] La secuencia de ácido nucleico de una etiqueta de oligonucleótido se puede determinar sometiendo la etiqueta de oligonucleótido a una reacción de PCR del siguiente modo. La muestra apropiada se pone en contacto con un par de cebadores PCR, cada miembro del par tiene una secuencia nucleotídica preseleccionada. El par cebador de PCR es capaz de iniciar las reacciones de extensión de cebadores mediante la hibridación a un sitio de unión del cebador de PCR en la etiqueta identificadora de oligonucleótidos. El sitio de unión del cebador de PCR se diseña preferiblemente en la etiqueta de oligonucleótido identificador. Por ejemplo, un sitio de unión a cebador de PCR se puede incorporar en la etiqueta (de visualización) de oligonucleótido inicial y el segundo sitio de unión a cebador de PCR puede estar en la etiqueta de oligonucleótido final. Alternativamente, el segundo sitio de unión a cebador de PCR se puede incorporar en la secuencia de capuchón tal como se describe en el presente documento. En realizaciones preferidas, el sitio de unión del cebador de PCR es de al menos alrededor de 5, 7, 10, 13, 15, 17, 20, 22, o 25 nucleótidos de longitud.

[0696] La reacción de PCR se puede realizar mezclando el par de cebador de PCR, preferiblemente una cantidad predeterminada del mismo, con el oligonucleótido identificador, preferiblemente una cantidad predeterminada de la misma, en un tampón de PCR para formar una mezcla de reacción de PCR. La mezcla se termocicla para un número de ciclos, que típicamente está predeterminado, suficiente para la formación de un producto de reacción PCR. Una cantidad suficiente de producto es uno que puede ser aislado en una cantidad suficiente para permitir la determinación de la secuencia de ADN.

[0697] La PCR se lleva a cabo típicamente por termociclado es decir, varias veces aumentando y disminuyendo la temperatura de una mezcla de reacción de PCR dentro de un rango de temperaturas cuyo límite inferior es aproximadamente 30°C a aproximadamente 55°C y cuyo límite superior es de aproximadamente 90°C a aproximadamente 100 C. Los crecientes y decrecientes pasos pueden ser continuos, pero preferiblemente fásicos con períodos de tiempo de estabilidad de la temperatura relativa en cada una de las temperaturas que favorecen la síntesis de polinucleótidos, la desnaturalización y la hibridación.

[0698] La reacción de PCR se puede realizar usando cualquier método adecuado. Generalmente ocurre en una solución acuosa tamponada, es decir, un tampón de PCR, preferiblemente a un pH de 7-9. Preferiblemente, un exceso molar del cebador está presente. Un exceso molar grande se prefiere para mejorar la eficiencia del proceso.

[0699] El tampón de PCR también contiene los trifosfatos de desoxirribonucleótidos (sustratos de síntesis de polinucleótidos) dATP, dCTP, dGTP y dTTP y una polimerasa, típicamente termoestable, todo en cantidades adecuadas para la extensión del cebador (síntesis de polinucleótidos) de reacción. La solución resultante (mezcla de PCR) se calentó a aproximadamente 90C-100 C durante aproximadamente 1 a 10 minutos, preferiblemente de 1 a 4 minutos. Después de este periodo de calentamiento la solución se deja enfriar a 54C, que es preferible para la hibridación del cebador.

[0700] La reacción de síntesis puede ocurrir a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta una temperatura por encima de la cual las funciones de la polimerasa ya no son eficientes. Las enzimas adecuadas para alargar el cebador de secuencias incluyen, por ejemplo, polimerasa ADN E. coli I, polimerasa ADN Taq, fragmento Klenow de polimerasa de E. coli ADN I, polimerasa ADN T4, otras polimerasas ADN disponibles, transcriptasa inversa y otras enzimas, incluyendo enzimas termoestables, que facilitarán la combinación de los nucleótidos de la manera apropiada para formar los productos de extensión del cebador que son complementarios a cada hebra de ácido nucleico. Generalmente, la síntesis se iniciará en el extremo 3' de cada cebador y procederá en la dirección 5' a lo largo de la cadena de molde, hasta que la síntesis termina, produciendo moléculas de diferentes longitudes. La cadena de ADN recién sintetizada y su cadena complementaria forman una molécula de cadena doble que se puede utilizar en los pasos subsiguientes del proceso de análisis.

Métodos de rendimiento ultra alto

[0701] Etiquetas y/o identificadores pueden ser analizados mediante un método de rendimiento ultra alto, tales como secuenciación de rendimiento ultra alto como se describe en el presente documento a continuación. A menudo después de un ensayo de pantalla o de afinidad utilizando moléculas codificadas por ejemplo de visualización de fagos, presentación de ADN, visualización de ARNm, u otros tipos de compuestos etiquetados, los resultados de la detección pueden ser analizados mediante el muestreo de un número limitado de etiquetas, por ejemplo, 1-100 etiquetas. Las etiquetas pueden ser analizadas mediante la clonación de las etiquetas individuales, por ejemplo por clonación en E. coli, seguido de preparación de plásmidos o "PCR de colonias" y luego la secuenciación usando cualquier método conocido en la técnica. Sin embargo, a menudo es deseable analizar un número significativamente mayor de etiquetas para obtener más información de la proyección que hace engorrosos estos métodos tradicionales de clonación y secuenciación. Por ejemplo, un solo tipo de secuencia que corresponde a una combinación específica de los codones puede dominar una pequeña muestra de etiqueta por ejemplo, 40 de 100 etiquetas pueden corresponder a una sola combinación de codones y las etiquetas restantes pueden ser diferentes. Si se analizan en su lugar 1.000 o 10.000 etiquetas se espera que aproximadamente 400 y 4.000 secuencias corresponden, respectivamente, a la etiqueta observada 40 de 100 veces en la pequeña muestra. Sin embargo, las

restantes 600 y 6000 secuencias, respectivamente, pueden revelar varias secuencias que se observan más de una vez lo que indica que han sido preferentemente enriquecidas durante la proyección. Por lo tanto existe una gran cantidad potencial de la información a la que es muy engorrosa acceder utilizando métodos tradicionales, p.ej., por clonación en *E. coli* seguido de la preparación de plásmidos o "PCR de colonias" y luego la secuenciación. Varios métodos se pueden aplicar para analizar las etiquetas de una manera de rendimiento ultra alto. Por ejemplo, identificadores pueden ser analizados por un método de rendimiento ultra alto similar al descrito en patente WO0120039 y Margulies M et al. (Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors, Nature 2005). Este método implica la captura de fragmentos individuales derivados de PCR en sus propias perlas y, dentro de las gotitas de una emulsión, amplificando clonalmente el fragmento individual. A diferencia de la tecnología de secuenciación actual, este enfoque no requiere la subclonación en bacterias o el manejo de los clones individuales; las plantillas son manejadas a granel dentro de las emulsiones. La secuenciación puede realizarse por síntesis de forma simultánea en los pozos abiertos de una diapositiva de fibra óptica utilizando un protocolo de pirosecuenciación modificada que está diseñado para aprovechar la pequeña escala de los pocillos. Las diapositivas de fibra óptica se fabrican por corte de un bloque de fibra óptica que se obtiene por fusión repetida de fibras ópticas. En cada iteración, los diámetros de las fibras individuales disminuyen a medida que se embanan hexagonalmente en haces de tamaños incrementales de sección transversal. Cada núcleo de la fibra óptica es de un diámetro de 44 μm y rodeado por 2-3 μm de revestimiento; Grabado de cada núcleo crea pocillos de reacción de aproximadamente 55 μm de profundidad con una distancia de centro a centro de 50 μm , lo que resulta en un tamaño bien calculado de 75 pl (picolitros). La corredera, que contiene aproximadamente 1,6 millones de pozos, se carga con los granos y se monta en una cámara de flujo diseñado para crear un canal alto de 300 mm, por encima de las aberturas de pocillo, a través de las cuales fluyen los reactivos de secuenciación. La base sin grabar de la corredera está en contacto óptico con un segundo haz de formación de imágenes de fibra óptica unido a un sensor de dispositivo de carga acoplada (CCD), lo que permite la captura de fotones emitidos desde el fondo de cada pocillo individual. La combinación de pocillos del tamaño de picolitros, la uniformidad de carga de enzimas permitida por las pequeñas perlas y la química de soporte sólido mejorada permite un método que extiende la longitud de lectura útil de secuenciación por síntesis a más de 100 bases.

[0702] Identificadores también pueden ser analizados por un método de rendimiento ultra alto similar al descrito en WO/2005/093094. Este método se refiere a "huellas digitales de alta densidad", en el que se recuece un panel de sondas de ácido nucleico a información de ácido nucleico que se desea, por ejemplo, un identificador, con determinación de la presencia o ausencia de secuencia complementaria a un panel de sondas, proporcionando así información de la secuencia. El método implica la hibridación de un panel de sondas, comprendiendo cada sonda una o más moléculas de oligonucleótidos, en etapas secuenciales que determinan para cada sonda si se hibrida a la plantilla o no, formando así la "huella digital de hibridación" de la diana. Preferiblemente, el conjunto de sondas y la longitud de la cadena de molde se ajustan para asegurar densa cobertura de cualquier cadena de molde dada con sondas indicativas (sondas que hibridan exactamente una vez a la cadena de molde). Las sondas pueden ser de una longitud de 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29, o 30 nucleótidos. Las sondas pueden contener cualquiera de los nucleótidos naturales o no naturales o analógicos. El espectro de hibridación obtenida puede compararse entonces con una base de datos de referencia que contiene todas las secuencias de identificador esperadas. Antes del sondeo, identificadores o productos derivados pueden inmovilizarse en un formato de matriz. Entonces identificadores pueden ser amplificados por ejemplo, utilizando la amplificación por círculo rodante o un método relacionado. Por lo tanto secuencias identificadoras individuales se espacian y se amplifican evitando la necesidad de clonación engorrosa tradicional por ejemplo, en *E. coli*.

[0703] Identificadores también pueden ser analizados mediante un método de rendimiento ultra alto similar al descrito en el documento WO/2001/057248. Por este método, identificadores o identificadores amplificados o modificadas pueden ser inmovilizados en un formato de matriz. Los cebadores pueden ser recogidos a los identificadores y la secuencia de los identificadores se pueden determinar por secuenciación. La secuenciación en un formato de matriz se puede hacer por varios métodos reconocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la incorporación de nucleótidos bloqueados 3' etiquetados fuoreoscendentemente se puede hacer en presencia de un ADN, polimerasa. Nucleótido puede ser cualquiera de los nucleótidos naturales o no naturales o cualquier análogo de nucleótidos. La polimerasa incorpora una base complementaria al polinucleótido diana, pero se evita que La adición adicional por el grupo 3'-bloqueo. La etiqueta de la base incorporada se puede determinar entonces y el grupo de bloqueo eliminado por escisión química superior permiten una polimerización adicional que se produzca. El grupo fluorescente también se puede quitar por lo tanto permitiendo la detección de una nueva incorporación de nucleótido en una posición específica matriz. Antes de la inmovilización, un adaptador de horquilla se puede ligar a la secuencia de identificador de tal manera que un cebador se vuelve enlazado covalentemente al identificador.

[0704] La información transportada por las etiquetas puede analizarse mediante una aplicación de ordenador, por ejemplo un procesador de palabras o de texto, una aplicación de hoja de cálculo, preferiblemente, la información de la etiqueta se puede analizar mediante una aplicación de ordenador que puede traducir la información de la etiqueta en, por ejemplo estructuras codificadas. Una aplicación de ordenador se puede utilizar preferentemente para analizar tales estructuras codificados que incluyen la análisis de relación de actividad de estructura cuantitativa y cualitativa (SAR) por ejemplo como el análisis y/o la agrupación de huellas dactilares estructurales comunes a estructuras codificadas enriquecidas. Un método simple pero eficiente consiste en buscar combinaciones de etiquetas que han sido enriquecidas por el

proceso de selección.

[0705] Se puede encontrar que los reactivos o dímeros solamente específicos formados por reactivos, por ejemplo, dímeros formados por el primero y el segundo reactivo o el primer y el tercer reactivo se enriquecen por un proceso de selección. Tal resultado puede indicar que el proceso de selección no se ha optimizado y se pueden tomar medidas para mejorar el proceso de selección. Si existe un gran número de moléculas con por ejemplo, igual o muy similar afinidad diana en una biblioteca de complejos bifuncionales que puede ser difícil o imposible de optimizar el proceso de selección de modo que pueda discriminar suficientemente entre ellos. El análisis de etiqueta puede entonces identificar una combinación reactiva común compartida por las etiquetas mientras que una posición de reactivo puede ser "indefinida" es decir, no es posible determinar qué reactivo es el preferido en esta posición, por ejemplo, la posición "C" en la lista siguiente de combinaciones de etiqueta, donde los identificadores se componen de tres etiquetas (A-B-C): A2-B17-C13, A1-B1-C2, A1-B1-C14, A1-B1-C23, A1-B1-C17, A5-B278-C11. En este caso es preferible obtener significativamente más secuencias de etiqueta ya que esto puede permitir la discriminación de diferentes pero similares combinaciones de reactivos. Esto se puede lograr mediante el uso de métodos de secuenciación de etiqueta de rendimiento ultra alto como se ha descrito.

[0706] Tras el cribado o análisis de identificadores, la reserva de identificadores puede ser sometida a otros métodos que pueden ayudar en el análisis de los identificadores. Tales métodos pueden incluir la partición de los identificadores basados en características específicas de los identificadores tales como una secuencia de nucleótidos. Por ejemplo, un subconjunto de identificadores puede contener también muchas variantes de una combinación de etiqueta o puede contener demasiado ruido, por ejemplo identificadores que se consideran poco interesantes. En tales casos PCR anidada se puede usar para amplificar sólo los identificadores que contienen etiquetas específicas. El producto de amplificación resultante puede entonces ser procesado por ejemplo, secuenciación, opcionalmente en un modo de rendimiento ultra alto, para identificar una etiqueta común en una posición de otro modo sin resolver. Alternativamente, las combinaciones de etiquetas pueden ser enriquecidas mediante la partición de identificador de oligonucleótidos por ejemplo, secuencialmente de una sola hebra con anticodones correspondientes a etiquetas específicas que realizan esencialmente una selección por afinidad/proyección de los identificadores con o sin moléculas codificadas. De esta manera es posible particionar identificadores específicos o subconjuntos de identificador.

Dianas

[0707] Los métodos descritos en este documento pueden implicar la compartimentación de moléculas o complejos bifuncionales de acuerdo con su afinidad por una diana. Los objetivos pueden ser proteínas o no proteínas como se discutió en otro lugar. En el caso de dianas de proteína se puede obtener una lista de dianas aplicables, por ejemplo, mediante el acceso a una base de datos pública tal como una base de datos de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Protein>). En el caso de las enzimas humanas y los receptores, las dianas pueden ser recuperadas a partir de dicha base de datos utilizando por ejemplo "humano" y "enzima" o "receptor" como palabras clave de consulta. Por otra parte, una lista de dianas puede ser recuperada de la sección "modo de acción" de la base de datos Medtrack (medtrack.com).

[0708] Una diana adecuada para el uso con los métodos descritos en el presente documento se puede seleccionar de la lista que consiste en:

1:) (2'-5') oligo (A) sintetasa (EC 2.7.7.-), forma de empalme 8-2-humana; (2:) [3-metilo-2-oxobutanoato deshidrogenasa [lipoamida]] quinasa, precursor mitocondrial (de cadena ramificada alfa-cetoácidodehidrogenasa quinasa) (BCKDHKIN) (BCKD-quinasa); (3:) [Proteína ADP-ribosilarginina] hidrolasa (ADP-ribosilargininohidrolasa) (enzima de escisión ADP-ribosa-L-Arginina); (4:) 1,4-alfa-glucano enzima de ramificación; (5:) 11 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo II; (6:) deshidrogenasa 11-beta-hidroxiesteroide 1 [Homo sapiens]; (7:) 130 kDa de proteína rica en leucina (LRP 130) (GP130) (proteína que contiene motivo PPR rico en leucina); (8:) 130 kDa fosfatidilinositol 4,5-bifosfato-dependiente ARF1GTPasa proteína activadora (PIP2 dependiente GAP ARF1) (factor dirigido a proteína GTPasa de la activación 1 ADP-ribosilación) (ARFGTPase proteína activadora 1) (factor de mejora de desarrollo y diferenciación 1); (9:) 14-3-3 proteína zeta/delta (proteína de la proteína quinasa C inhibidor 1) (KCIP-1); (10 deshidrogenasa:) 15-hidroxi prostaglandina [NAD +] (PGDH) (Prostaglandindehidrogenasa 1); (11:) 17 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; (12:) 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 10/cadena corta L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa [Homo sapiens]; (13:) 17beta hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 7 forma 2 [Homo sapiens]; (14:) 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 1 [Homo sapiens]; (15:) 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 5 [Homo sapiens]; (16:) 1-aminociclopropanol-1-carboxilato sintasa [Homo sapiens]; (17:) 1-fosfatidilinositol-4,5-bifosfato fosfodiesterasa gamma 2 (fosfoinositida fosfolipasa C) (PLC-gamma-2) (FosfolipaseC-gamma-2) (PLC-IV); (18:)2,4-dienoil CoA reductasa 1 precursor [Homo sapiens]; (19:) 2,4-dienoil-CoA reductasa, precursor mitocondrial (2,4-dienoil-CoA reductasa [NADPH]) (reductasa 4-enoil-CoA [NADPH]); (20:) 2', 5'-oligoadenilato sintetasa 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (21:) 2', 5'-oligoadenilato sintetasa 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (22:) 2',5'-oligoadenilato sintetasa 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (23 ribonucleasa:)2-5A-dependiente (RNasa 2-5A-dependiente) (ribonucleasa L) (RNasa L) (ribonucleasa 4); (24:)25-hidroxitamina D-1 alfa hidroxilasa, precursor mitocondrial (citocromo P450 subfamilia XXVIIIB polipéptido 1) (citocromo p45027B1)

(Calcidiol 1-monooxigenasa) (25-OHD-1 hidroxilasa alfa) (25-hidroxivitamina D (3) 1-alfa-hidroxilasa) (VD3 1A hidroxilasa) (P450C1 alfa) (P450VD1-alfa); (25:) 25-hidroxivitamina D-1-alfa-hidroxilasa [Homo sapiens]; (26:) 2 '5'-oligoadeniloate sintetasa 3 [Homo sapiens]; (27:) 2'-5'-oligoadenilato isoforma de tipo sintetasa a [Homo sapiens]; (28:) 2'-5'-oligoadenilato isoforma de tipo sintetasa b [Homo sapiens]; (29:) proteasoma 26S no ATPasa subunidad reguladora 2 (26S proteasoma regulatorio RPN1 subunidad) (proteasoma 26S subunidad reguladora S2) (26S proteasoma p97 subunidad) (factor de necrosis tumoral de tipo 1 proteína asociada al receptor 2) (proteína 55,11); (30:) proteasoma 26S no ATPasa subunidad regulador A7 (26S proteasoma regulatorio rpn8 subunidad) (proteasoma 26S subunidad reguladora S12) (proteasoma subunidad p40) (Mov34 proteína homóloga); (31:)2-acilglicerol O-aciltransferasa 2 (monoacilglicerol O-aciltransferasa 2) (acilo CoA: monoacilglicerol aciltransferasa 2) (MGAT2) (hMGAT2) (diacilglicerol aciltransferasa 2 proteína 5) (diacilglicerol O-aciltransferasa candidato 5) (hDC5); (32:) 2-acilglicerol O-aciltransferasa 3 (Monoacilglicerol O-aciltransferasa 3) (acilo CoA: monoacilglicerol aciltransferasa 3) (MGAT3) (diacilglicerol aciltransferasa 2 proteína 7) (diacilglicerol O-aciltransferasa candidato 7) (hDC7); (33:) 2-amino-3-carboximuconate-6-semialdehído descarboxilasa; (34:) 2-amino-3-cetobutirato coenzima A ligasa, precursor mitocondrial (ligasa AKB) (acetiltransferasa de glicina); (35:) 2-amino-3-cetobutirato-CoA ligasa [Homo sapiens]; (36:) 2-aminoadípico deshidrogenasa 6-semialdehído [Homo sapiens]; (37:) 2-enoílo-CoA hidratasa, 3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa, 3-oxoacilo-CoA tiolasa, TFE beta = enzima trifuncional beta subunidad {N-terminal} [humano, hígado, péptido mitocondrial parcial, 16 aa]; (38:) 2-hidroxiacilo-CoA liasa 1 [Homo sapiens]; (39:) 2-hidroxiacilsfingosina 1-beta-galactosiltransferasa (EC 2.4.1.45)- humana; (40:) 2-hidroxitanoílo-CoA liasa (2-HPCL); (41:) 2-hidroxitanoílo-CoA liasa [Homo sapiens]; (42:) 2-oxoglutarato componente E1 deshidrogenasa, precursor mitocondrial (deshidrogenasa alfa-cetoglutarato); (43:) 2-oxoglutarato receptor 1 (receptor alfa-cetoglutarato 1) (G-receptor acoplado a proteína 80) (G-receptor acoplado a proteína 99) (purinoceptor P2Y 15) (receptor de nucleótidos P2Y) (P2Y GPCR); (44:) "3 beta-hidroxiesteroide hidrogenasa de-/delta 5-> 4-isomerasa de tipo 1 (3beta-HSD I) (Trofoblasto antígeno FDO161G) [Incluye: 3-beta-hidroxi-delta (5)-esteroide deshidrogenasa (deshidrogenasa 3-beta-hidroxi-5-enesteroide) (reductasa de progesterona); esteroide delta-isomerasa (isomerasa Delta-5-3-cetosteroides)]. "; (45:) "3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa/delta 5-> 4-isomerasa de tipo II (3beta-HSD II) [Incluye: 3-beta-hidroxi-delta (5)-steroiddehidrogenasa (3-beta-hidroxi-5-eno esteroide deshidrogenasa) (reductasa de progesterona); esteroide delta-isomerasa (isomerasa Delta-5-3-cetosteroides)]."; (46:)3' de histona ARNm exonucleasa 1 (3'-5' exonucleasa ERL1) (Eri-1homólogo) (Histona ARNm exoribonucleasa de extremo específico 3') (Proteína3'hExo) (HEXO); (47:)3'(2'), 5'-bisfosfato nucleotidasa 1 (Bisfosfato 3'-nucleotidasa1) (PAP-inositol-1,4-fosfatasa) (PIP); (48:)3,2-trans-enoílo-CoA isomerasa, precursor mitocondrial (Dodecenoílo-CoA isomerasa) (Delta (3), delta (2)-enoílo-CoA isomerasa) (D3, D2-enoílo-CoA isomerasa); (49:)3', 5'-fosfodiesterasa cíclica de nucleótidos (CE 3.1.4.17) 8B1 humana; (50:)3-hidroxi-3-metilglutarilo coenzima A reductasa; (51:) "3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa; peroxisomal enoílo-CoA hidratasa [Homo sapiens]."; (52:)3- precursor hidroxibutirato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (53:)3-hidroxibutirato deshidrogenasa de tipo 2 (R-beta-hidroxibutiratodehidrogenasa) (miembro deshidrogenasa/reductasa SDR familia 6) (oxidorreductasa UCPA); (54:) 3-hidroxibutirato deshidrogenasa, tipo 2 [Homo sapiens]; (55:) 3-hidroxiisobutirato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (56:) 3-hidroximetilo-3-metilglutarilo-coenzima A liasa (hidroximetiloglutaricaciduria) [Homo sapiens]; (Reductasa 57:) 3-ceto-esteroides (Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 7) (17-beta-HSD 7) (deshidrogenasa 17-beta-hidroxiesteroide 7); (58:) 3-mercaptopiruvato sulfurtransferasa [Homo sapiens]; (59:) 3-metilcrotonilo-CoA carboxilasa subunidad alfa [Homo sapiens]; (60:) 3-metilcrotonilo-CoA carboxilasa de subunidad que contiene biotina [Homosapiens]; (61:) 3-oxo-5-alfa esteroide 4-deshidrogenasa 2 [Homo sapiens]; (62:) 3-oxo-5-beta-esteroide 4-deshidrogenasa (Delta (4)-3-cetoesteroide5-beta-reductasa) (Aldo-ceto reductasa familia 1 miembro D1); (63:) 3-oxoácido CoA transferasa 1 precursor [Homo sapiens]; (64:) 3-oxoacilo- [acilo-carrier-proteína] sintasa, precursor mitocondrial (Beta-cetoacilo sintasa); (65:) 3'-fosfoadenosina 5' fosfosulfato sintasa 1 [Homo sapiens]; (66:) 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato isoforma sintasa 2b [Homosapiens]; (67:) 40 kDa peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa (PPlasa) (Rotamasa) (ciclofilina-40) (CYP-40) (proteína relacionada con la ciclofilina); (68:) 4a-carbinolamina deshidratasa; (69:) 4-alfa-glucanotransferasa (EC 2.4.1.25)/amiló-1,6-glucosidasa (EC 3.2.1.33) - humana; (70:) 4-aminobutirato aminotransferasa precursor [Homo sapiens]; (71:) 4-trimetilaminobutiraldehído deshidrogenasa (TMABADH) (aldehído dehidrogenasa 9A1) (aldehído deshidrogenasa isoenzima E3) (Gamma-aminobutiraldehído deshidrogenasa) (R-Aminobutiraldehídodehidrogenasa); (72:) 5' nucleotidasa, ecto [Homo sapiens]; (73:) 5' (3'-) deoxiribonucleotidasa, tipo citosólico (Citosólico 5', nucleotidasa 3' pirimidina) (desoxi-5'-nucleotidasa 1) (DNT-1); (74:) 5,10-metiloenetetrahidrolato reductasa (NADPH) [Homo sapiens]; (75:) 5',3'-nucleotidasa, citosólico [Homo sapiens]; (76:) 5',3' nucleotidasa, precursor mitocondrial [Homo sapiens]; (77:) 52 Kd Ro/SSA autoantígeno [Homo sapiens]; (78:) 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido formiltransferasa/IMPciclohidrolasa [Homo sapiens]; (79:) 5-aminolvulinato sintasa, eritroide específico, precursor mitocondrial (sintasa de ácidos 5-aminolevulínicos) (Delta-aminol-vulinato sintasa) (sintetasa delta-ALA) (ALAS-E); (80:) 5-aminolvulinato sintasa, no específica, precursor mitocondrial (sintasa de ácidos 5-aminolevulínicos) (sintasa delta-aminolvulinato) (sintetasa delta-ALA) (ALAS-H); (81:) 5-beta de reductasa de esteroides [Homo sapiens]; (82:) 5-hidroxitriptamina receptor 1A (5-HT1A) (receptor de serotonina 1A) (5-HT1A) (G-21); (83:) 5-hidroxitriptamina 1 B receptor (5 HT1-B) (receptor de serotonina 1 B) (5-HT1 B) (5-HT1 D-beta) (serotonina receptor beta 1 D) (S12); (84:) 5-hidroxitriptamina 1 D receptor (5-HT-1 D) (receptor de serotonina 1D) (5-HT-1D-alfa); (85:) 5-hidroxitriptamina 1 E receptor (5-HT1 E) (receptor de serotonina 1 E) (5-HT1 E) (S31); (86:) 5-hidroxitriptamina 1 F receptor (5-HT-1 F) (receptor de serotonina 1 F); (87:) 5-hidroxitriptamina receptor 2A (5-HT-2A) (receptor de serotonina 2A) (5-HT-2); (88:) 5-hidroxitriptamina 2B receptor (5-HT-2B) (serotonina 2B

receptor); (89:) 5-hidroxitriptamina 2C receptor (5HT-2C) (serotonina 2C receptor) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5-HT-1 C); (90:) 5-hidroxitriptamina 3 precursor del receptor (5-HT-3) (receptor de canal de serotonina-gatedion) (5-HT3R); (91:) 5-hidroxitriptamina 4 receptor (5-HT4) (receptor de serotonina 4) (5-HT4); (92:) 5-hidroxitriptamina receptor 5A (5-HT-5A) (5A receptor de serotonina) (5-HT-5); (93:) 5-hidroxitriptamina 6 receptor (5-HT-6) (receptor de serotonina 6); (94:) 5-hidroxitriptamina 7 receptor (5-HT-7) (receptor de la serotonina 7) (5-HT-X) (5HT7); (95:) 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteina metiltransferasa [Homo sapiens]; (96:) 5'-metil-tioadenosina fosforilasa [Homo sapiens]; (97:) 5'-nucleotidasa, citosólica II [Homo sapiens]; (98:) 5'-nucleotidasa, citosólica III isoforma 1 [Homo sapiens]; (99:) 6-fosfofructo-2-quinasa (EC 2.7.1.105)/fructosa-2,6-bisfosfato 2-fosfatasa (EC 3.1.3.46)- humana; (100:) "6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 1 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ASE isoenzima de hígado) [Incluye: 6-fosfofructo-2-quinasa; fructosa-2,6-bisfosfatasa]."; (101:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (102:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (103:) "6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 2 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ASE isozima de tipo corazón) (PFK-2/FBPasa-2) [incluye:] 6-fosfofructo-2-quinasa; Fructosa-2,6-bisfosfatasa."; (104:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4 [Homo sapiens]; (105:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4 isoforma de escisión 3 [Homo sapiens]; (106:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4 isoforma de escisión 4 [Homo sapiens]; (107:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4 isoforma de escisión 5 [Homo sapiens]; (108:) "6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa 4 (6PF-2-K/Fru-2,6-P2ASE de isozima de tipo testículo) [Incluye: 6-fosfofructo-2-quinasa; fructosa-2,6-bisfosfatasa]."; (109:) 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa-4 isoforma 2 [Homo sapiens]; (110:) 6-fosfofructoquinasa (CE 2.7.1.11), hepática - humana; (111:) 6-fosfofructoquinasa tipo C (fosfofructoquinasa 1) (fosfohexoquinasa) (fosfofructo-1-quinasa isozima C) (PFK-C) (6-fosfofructoquinasa, tipo de plaquetas); (112:) 6-fosfofructoquinasa, tipo hígado (fosfofructoquinasa 1) (fosfohexoquinasa) (fosfofructo-1-quinasa isoenzima B) (PFK-B); (113:) 6-fosfofructoquinasa, tipo de músculo (fosfofructoquinasa 1) (fosfohexoquinasa) (fosfofructo-1-quinasa isoenzima A) (PFK-A) (fosfofructoquinasa-M); (114:) 6 fosfogluconolactonasa (6PGL); (115:) 6-piruvóilo tetrahidrobiopterina sintasa (PTPS) (PTP sintasa); (116:) 6-piruvóilo tetrahidropterina sintasa [Homo sapiens]; (117:) 7,8-dihidro-8-oxoguanina trifosfatasa (8-oxo-dGTPasa) (resto vinculado a nucleósido difosfato X motivo 1) (Nudix motivo 1); (118:) 72 kDa precursor colagenasa tipo IV (72 kDa gelatinasa) (metaloproteinas de matriz-2) (MMP-2) (gelatinasa A) (TBE-1); (119:) 85 kDa fosfolipasa independiente de calcio A2 (iPLA2) (Cal-PLA2) (Grupo VI fosfolipasa A2) (GVI PLA2); (120:) glicosilasa-hidroxiguanina ADN-8 [Homo sapiens]; (121:) 8-oxo-7,8-dihidroguanosina triphofatasa - humana; (122:) 8-oxo-dGTPasa [Homo sapiens]; (123:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa 1 [Homo sapiens]; (124:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa homólogo 1 [Homo sapiens]; (125:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 1a [Homo sapiens]; (126:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 1b [Homo sapiens]; (127:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 1c [Homo sapiens]; (128:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 2a [Homo sapiens]; (129:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 2b [Homo sapiens]; (130:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 2c [Homo sapiens]; (131:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 2d [Homo sapiens]; (132:) 8-oxoguanina ADN glicosilasa isoforma 2e [Homo sapiens]; (133:) 92 kDa tipo IV de colagenasa [Homo sapiens]; (134:) 9-cis-retinol deshidrogenasa específica [Homo sapiens]; (135:) una transferasa [Homo sapiens]; (136:) A/G-específica glicosilasa ADN adenina (homólogo MutY) (hMYH); (137:) ACAD 10 [Homo sapiens]; (138 carboxilasa:) Ac-CoA; (139:) ACE2 [Homo sapiens]; (140:) ECA carboxipeptidasa relacionada ACE2 [Homo sapiens]; (141:) acetoacetilo-CoA sintetasa [Homo sapiens]; (142:) acetolactato sintasa [Homo sapiens]; (143:) homólogo de acetolactato sintasa; (144:) acetilcolina precursor subunidad alfa proteína del receptor; (145:) acetilcolina proteína del receptor precursor de la subunidad beta; (146:) acetilcolina proteína del receptor precursor de la subunidad delta; (147:) acetilcolina proteína del receptor precursor subunidad epsilon; (148:) acetilcolina proteína del receptor precursor subunidad gamma; (149:) acetilcolinasterasa cola péptido colagénico precursor (AChE Qsubunit) (colágeno acetilcolinasterasa-asociado); (150:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad [Homo sapiens]; (151:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma I del precursor [Homo sapiens]; (152:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma II [Homo sapiens]; (153:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma III [Homo sapiens]; (154:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma precursor III [Homo sapiens]; (155:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma IV [Homo sapiens]; (156:) acetilcolinasterasa colágeno como la cola subunidad isoforma IV precursor [Homo sapiens]; (157:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma V [Homo sapiens]; (158:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma V precursor [Homo sapiens]; (159:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma VI [Homo sapiens]; (160:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma VII [Homo sapiens]; (161:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola isoforma de subunidad VIII [Homo sapiens]; (162:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad precursor isoforma VIII [Homo sapiens]; (163:) acetilcolinasterasa similar a colágeno de cola subunidad isoforma VII precursor [Homo sapiens]; (164:) acetilcolinasterasa colágeno como la cola subunidad isoforma VI precursor [Homo sapiens]; (165:) isoforma acetilcolinasterasa E4-E5 precursor [Homo sapiens]; (166:) acetilo-CoA carboxilasa (CE 6.4.1.2)- humana; (167:) Acetilo-CoA carboxilasa 1 (ACC-alfa) [incluye:] carboxilasa de biotina; (168:) acetilo-CoA carboxilasa 1 [Homo sapiens]; (169:) Acetilo-CoA carboxilasa 2 (ACC-beta) [incluye:] carboxilasa de biotina; (170:) acetilo-CoA carboxilasa 2 [Homo sapiens]; (171:) Acetilo-CoA carboxilasa 2 variante [Homo sapiens]; (172:) acetilo-CoA carboxilasa alfa [Homo sapiens]; (173:) acetilo-CoA sintetasa [Homo sapiens]; (174:) acetilo-coenzima A acetiltransferasa 1 precursor [Homo sapiens]; (175:) acetilo-Coenzima A acetiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (176:) acetilo-Coenzima A aciltransferasa 1 [Homo sapiens]; (177:) acetilo-Coenzima A carboxilasa alfa isoforma 1 [Homo sapiens]; (178:) acetilo-Coenzima A carboxilasa alfa isoforma 2 [Homo

sapiens]; (179:) acetilo-Coenzima A carboxilasa alfa isoforma 3 [Homo sapiens]; (180:) acetilo-Coenzima A carboxilasa alfa isoforma 4 [Homo sapiens]; (181:) acetilo-Coenzima A carboxilasa beta [Homo sapiens]; (182:) acetilo-Coenzima A sintetasa 2-como, precursor mitocondrial (Acetato-CoA ligasa 2) (acetilo-CoA sintetasa 2) (acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena corta 1); (183:) acetilo-Coenzima A sintetasa, citoplásmica (Acetato - CoA ligasa) (acilo-enzima activadora) (sintetasa Acetilo-CoA) (ACS) (AceCS) (CoA sintetasa miembro de la familia de cadena corta acilo-2); (184:) ácido alfa-glucosidasa preproteína [Homo sapiens]; (185:) ácido fosfatasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (186:) ácido fosfatasa 1 isoforma c [Homo sapiens]; (187:) ácido fosfatasa 1 isoforma d [Homo sapiens]; (188:) fosfatasa ácida 6, lisofosfatídico [Homo sapiens]; (Fosfatasa 189:) ácido; (190:) aconitasa 2 precursor [Homo sapiens]; (191:) aconitato hidratasa, precursor mitocondrial (citrato de hidrolasa) (aconitasa); (192:) acrosina precursor [Homo sapiens]; (193:) proteína ACSBG2 [Homo sapiens]; (194:) ACSL1 1 de proteínas [Homo sapiens]; (195:) proteína ACSL3 [Homo sapiens]; (196:) proteína ACSL6 [Homo sapiens]; (197:) proteína ACSM1 [Homo sapiens]; (198:) proteína ACSS2 [Homo sapiens]; (199:) activación de factor de transcripción 2 [Homo sapiens]; (200:) activación de sentrina/proteína SUMO AOS1 [Homo sapiens]; (201:) activación inducida deaminasa citidina [Homo sapiens]; (202:) receptor de activina A, tipo IC [Homo sapiens]; (203:) receptor de activina A, precursor tipo IIA [Homo sapiens]; (204:) receptor de activina A de tipo IB isoforma un precursor [Homo sapiens]; (205:) activina A de tipo IB isoforma receptor b precursor [Homo sapiens]; (206:) activina A precursor c isoforma del receptor de tipo IB [Homo sapiens]; (207:) activina A tipo precursor del receptor MB [Homo sapiens]; (208:) activina tipo receptor 1 precursor b (ACTR-IB) (serina quinasa del receptor/treonina-proteína R2) (SKR2) (activina receptor quinasa 4) (ALK-4); (209:) activina tipo receptor precursor 1C (ACTR-IC) (activina receptor quinasa 7) (ALK-7); (210:) activina tipo receptor precursor 2A (activina tipo receptor IIA) (ActRIIA) (ActRIIA); (211:) activina tipo receptor 2B precursor (activina receptor de tipo IIB) (ACTR-IIB); (212:) receptor de activina tipo 1 precursor (activina tipo de receptor I) (ACTR-I) (serina/treonina quinasa receptor de proteína R1) (SKR1) (activina similar al receptor de quinasa 2) (ALK-2) (TGF B tipo superfamilia receptor I) (TSR- I); (213:) acilo coenzima A: colesterol aciltransferasa [Homo sapiens]; (214:) acilo coenzima A: aciltransferasa monoacilglicerol 3 [Homo sapiens]; (215:) acilamino enzima liberadora de ácido [Homo sapiens]; (216:) Acilamino-ácido enzima de liberación (AARE) (acilo péptido hidrolasa) (APH) (acilaminoacilo-peptidasa) (oxidado hidrolasa proteína) (OPH) (proteína DNF15S2); (217:) acilo-CoA deshidrogenasa miembro de la familia 8, precursor mitocondrial (ACAD-8) (isobutirilo-CoA deshidrogenasa) (cofactor de activador reclutado 42 componente kDa) (ARC42); (218:) acilo-CoA sintetasa 3 [Homo sapiens]; (219:) acilo-CoA sintetasa 4 [Homo sapiens]; (220:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia 2 [Homo sapiens]; (221:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena larga 1 [Homo sapiens]; (222:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena larga 1 isoforma a [Homosapiens]; (223:) acilo-CoA sintetasa de cadena larga miembro de la familia 1 isoforma c [Homosapiens]; miembro de la familia de cadena larga (224:) acilo-CoA sintetasa 3 [Homo sapiens]; (Miembro de la familia de cadena larga 225:) acilo-CoA sintetasa 4 [Homo sapiens]; (226:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena larga 4 isoforma 1 [Homosapiens]; (227:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena larga 4 isoforma 2 [Homosapiens]; (Miembro de la familia de cadena larga 228:) acilo-CoA sintetasa A5 [Homo sapiens]; (229:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena largA5 isoforma a [Homosapiens]; (230:) acilo-CoA sintetasa familia de cadena larga miembro 5 isoforma b [Homosapiens]; (231:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena larga 6 isoforma a [Homosapiens]; (232:) acilo-CoA sintetasa familia de cadena larga miembro 6 isoforma b [Homosapiens]; (233:) acilo-CoA sintetasa familia de cadena larga miembro 6 isoforma d [Homosapiens]; (234:) acilo-CoA sintetasa familia de cadena larga miembro 6 isoforma e [Homosapiens]; (235:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena media 3 [Homo sapiens]; sintetasa miembro de la familia de cadena corta (236:) acilo-CoA sintetasa 1 [Homo sapiens]; sintetasa miembro de la familia de cadena corta (237:) Acilo-CoA 2 [Homo sapiens]; (238:) acilo-CoA sintetasa miembro de la familia de cadena corta 2 isoforma 1 [Homosapiens]; (239:) acilo CoA sintetasa miembro de la familia de cadena corta 2 isoforma 2 [Homosapiens]; (240:) acilo-CoA sintetasa proteína similar a [Homo sapiens]; (241:) Acilo-CoA alcohol cera aciltransferasa 1 (cadena larga-alcoholO-graso-aciltransferasa 1) (Di-acilglicerol O-aciltransferasa 2- proteína 3) (aciltransferasa diacilo-glicerol 2); (242:) Acilo-CoA alcohol cera aciltransferasa 2 (cadena larga-alcoholO-graso-aciltransferasa 2) (Cera sintasa) (HWS) (MultifuncionalO-aciltransferasa) (diacilglicerol O-aciltransferasa 2 proteína 4) (candidato diacilglicerol O-aciltransferasa 4) (hDC4); (243:) acilo-coenzima A familia de deshidrogenasa, miembro 10 [Homo sapiens]; (244:) acilo-coenzima A familia de hidrogenasa, miembro 11 [Homo sapiens]; (245:) acilo-coenzima A familia de deshidrogenasa, miembro 8 [Homo sapiens]; (246:) acilo-coenzima A deshidrogenasa, C-2 a C-3 precursor de cadena corta [Homo sapiens]; (247:) acilo-coenzima A deshidrogenasa, C-4 a-12 C de cadena lineal [Homosapiens]; (248:) acilo-coenzima A deshidrogenasa, precursor de cadena larga [Homo sapiens]; (249:) acilo-coenzima A deshidrogenasa, precursor cadena corta/ramificado [Homosapiens]; (250:) acilo-coenzima A oxidasa 2, cadena [Homo sapiens] ramificada; (251:) acilo-coenzima A oxidasa 3, pristanóilo [Homo sapiens]; (252:) acilo-coenzima A oxidasa isoforma a [Homo sapiens]; (253:) acilo-coenzima A oxidasa isoforma b [Homo sapiens]; (254:) acilo-coenzima A tioesterasa 8 (acilo-CoA tioesterasa 8) (Peroxisomal acilo coenzima A hidrolasa tioéster 1) (PTE-1) (peroxisomal de cadena larga de acilo-CoA tioesterasa 1) (acilo asociado al VIH-Nef-1 coA tioesterasa) (tioesterasa II) (HTE) (hACTEIII) (hACTEIII) (PTE-2); (255:) acilo-malonilo enzima de condensación [Homo sapiens]; (256:) acilo-malonilo enzima de condensación 1 [Homo sapiens]; (257:) aciloxiacilo precursor hidrolasa [Homo sapiens]; (258 hidrolasa:) aciloxiacilo; (259:) ADAM 10 precursor (A desintegrina y el dominio metaloproteína 10) (mamíferos desintegrina-metaloproteasa) (Kuzbanian homólogo de proteína) (antígeno Cdwl56c); (260:) ADAM 17 precursor (un dominio de desintegrina y metaloproteína 17) (TNF- α de la enzima convertidora) (TNF- α convertasa) (Snakevenom-proteasa) (antígeno Cd156b); (Dominio de metalopeptidasa 261:) ADAM 10 [Homo sapiens];

(262:) ADAM dominio metalopeptidasa 12 isoforma 1 preproteína [Homosapiens]; (263:) ADAM dominio metalopeptidasa 12 isoforma 2 preproteína [Homosapiens]; (264:) ADAM dominio metalopeptidasa 17 preproteína [Homo sapiens]; (265:) ADAM dominio metalopeptidasa 19 isoforma 1 preproteína [Homosapiens]; (266:) ADAM dominio metalopeptidasa 19 isoforma 2 preproteína [Homosapiens]; (267:) ADAM dominio metalopeptidasa 33 isoforma alfa preproteína [Homosapiens]; (268:) ADAM dominio metalopeptidasa 33 isoforma beta preproteína [Homosapiens]; (269 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 12 preproteína [Homo sapiens]; (270 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 13 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (271 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 13 isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (272 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 13 isoforma 3 preproteína [Homo sapiens]; (273:) ADAM metalopeptidasa con trombospondina de tipo 1 motivo, 1preproteína [Homo sapiens]; (274 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 2 isoforma a 1preproteína [Homo sapiens]; (275 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 2 isoforma a 2 [Homo sapiens]; (276 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 3preproteína [Homo sapiens]; (277 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 4preproteína [Homo sapiens]; (278 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 5preproteína [Homo sapiens]; (279 metalopeptidasa:) ADAM con trombospondina de tipo 1 motivo, 8preproteína [Homo sapiens]; (280:) ADAM10 [Homo sapiens]; (281:) ADAMTS-13 precursor (A desintegrina y metaloproteínasa con motivos de tromboespondina 13) (ADAMTS 13) (ADAM-TS13) (von Willebrandfactor proteasa de escisión) (escisión de vWF de proteasa) (vWF-CP); (282:) ADAMTS-14 precursor (A desintegrina y metaloproteínasa con motivos de tromboespondina 14) (ADAMTS 14) (ADAM-TS14); (283:) ADAMTS-2 precursor (A desintegrina y metaloproteínasa con motivos de tromboespondina 2) (ADAMTS 2) (ADAM-TS2) (procolágeno I/LAMINO enzima de procesamiento de propéptido) (procolágeno I N-proteínasa) (PC I-NP) (procolágeno N-endopeptidasa) (IPSFL); (284:) ADAMTS-3 precursor (A desintegrina y metaloproteínasa con motivos de tromboespondina 3) (ADAMTS 3) (ADAM-TS3) (procolágeno ilamino enzima de procesamiento de propéptido) (procolágeno II N-proteínasa) (PC II-NP); (285:) adaptador-complejo relacionado con proteína 2, alfa 1 subunidad isoforma a 1 [Homosapiens]; (286:) adaptador-complejo relacionado con proteína 2, alfa 1 subunidad isoforma a 2 [Homosapiens]; (fosforribosiltransferasa 287:) adenina (APRT); (fosforribosiltransferasa 288:) adenina isoforma a a [Homo sapiens]; (289:) adenina fosforribosiltransferasa isoforma b [Homo sapiens]; (290 receptor:) adenosina A1; (291 receptor:) adenosina A2a; (292 receptor:) adenosina A2b; (293 receptor:) adenosina A3; (294:) adenosina desaminasa [Homo sapiens]; (295:) variante adenosina desaminasa [Homo sapiens]; (296:) adenosina desaminasa, ARN específico isoforma a [Homo sapiens]; (297:) adenosina desaminasa, ARN específico isoforma b [Homo sapiens]; (298:) adenosina desaminasa, ARN específico isoforma c [Homo sapiens]; (299:) adenosina desaminasa, ARN específico isoforma d [Homo sapiens]; (Quinasa 300:) adenosina isoforma a [Homo sapiens]; (301:) adenosina quinasa isoforma b [Homo sapiens]; (302:) adenosina monofosfato desaminasa 1 (isoforma a M) [Homo sapiens]; (303:) adenilato ciclasa (EC 4.6.1.1) humano (fragmento); (304:) adenilato ciclasa 2 [Homo sapiens]; (305:) adenilato ciclasa 3 [Homo sapiens]; (306:) adenilato ciclasa 5 [Homo sapiens]; (307:) adenilato ciclasa 6 isoforma a [Homo sapiens]; (308:) adenilato ciclasa 6 isoforma b [Homo sapiens]; (309:) adenilato ciclasa 7 [Homo sapiens]; (310:) adenilato ciclasa 8 [Homo sapiens]; (311:) adenilato ciclasa 9 [Homo sapiens]; (312:) adenilato polipeptido 1 (pituitaria) receptor tipo ciclasa activación I del precursor [Homo sapiens]; (313:) adenilato ciclasa tipo 1 (adenilato ciclasa de tipo I) (ATPpirofosfato-liasa 1) (Ca (2 +)/adenililciclasa activada por calmodulina); (314:) adenilato ciclasa de tipo 2 (adenilato ciclasa de tipo II) (ATP- pirofosfato-liasa 2) (adenililo ciclasa 2); (315:) adenilato ciclasa tipo 3 (adenilato ciclasa de tipo III) (adeniloateciclasa, tipo olfativo) (ATP pirofosfato-liasa 3) (adenililciclasa 3) (AC-III) (AC3); (316:) adenilato ciclasa tipo 4 (adenilato ciclasa de tipo IV) (ATPpirofosfato-liasa 4) (adenililo ciclasa 4); (317:) adenilato ciclasa tipo 5 (adenilato ciclasa tipo V) (ATPpirofosfato-liasa 5) (adenililo ciclasa 5); (318:) adenilato ciclasa tipo 6 (adenilato ciclasa de tipo VI) (ATPpirofosfato-liasa 6) (Ca (2 +)-ciclasa de adenililo inhibitable); (319:) adenilato ciclasa tipo 8 (adenilato ciclasa tipo VIII) (ATPpirofosfato-liasa 8) (Ca (2 +)/calmodulina adenililciclasa activada); (320:) adenilato ciclasa tipo 9 (adenilato ciclasa tipo IX) (ATPpirofosfato-liasa 9) (adenililo ciclasa 9); (321:) adenilato quinasa 1 [Homo sapiens]; (322:) adenilato quinasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (323:) adenilato quinasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (324:) adenilato quinasa isoenzima 1 (transfosforilasa ATP-AMP) (AK1) (mioquinasa); (325:) adenilato quinasa isoenzima 2, mitocondrial (ATP-AMPtransfosforilasa); (326:) Adeniloato isoenzima quinasa 5 (transfosforilasa ATP-AMP); (327:) adenilato quinasa isoenzima 6 (transfosforilasa ATP-AMP 6); (328:) liasa adenilosuccinato (Adenilosuccinasa) (ASL) (ASASE); (329:) liasa adenilosuccinato [Homo sapiens]; (330:) sintasa adenilosuccinato [Homo sapiens]; (331:) adhesión regulación molécula 1 precursor [Homo sapiens]; (332:) precursor adiponectina [Homo sapiens]; (333:) proteína del receptor de adiponectina 1 (progestágeno y AdipoQ miembro familia de receptor I); (334:) adiponectina proteína del receptor 2 (progestágeno y AdipoQ receptor familia miembro II); (335:) "adiponutrina (iPLA2-epsilon) (independiente de calcio fosfolipasaA2-epsilon) (Patatina-como fosfolipasa contiene el dominio de proteína3) [Incluye:) triacilglicerol lipasa; AcilglicerolO-aciltransferasa]."; (336:) ADP-ribosilo ciclasa 1 (hidrolasa 1) (cADPPhidrolasa 1) (antígeno diferenciación Cd38) (T10) (células de leucemia de linfocitos limfoblásticas agudas ADP-ribosa cíclica de antígenos Cd38); (Hidrolasa 337:) ADP-ribosilarginina [Homo sapiens]; (338:) proteína de unión de factor de ADP-ribosilación 2 [Homo sapiens]; (339:) ADP-ribosiltransferasa 5 precursor [Homo sapiens]; (340:) proteína de glándula adrenal AD-004 [Homo sapiens]; (341:) adrenocorticotropa receptor de la hormona (receptor ACTH) (ACTH-R) (melanocortina receptor 2) (MC2-R) (receptor de adrenocorticotropina); (342:) receptor de adrenomedulina (AM-R); (343:) producto final de glicosilación avanzada específica de isoforma a receptor 1 precursor [Homo sapiens]; (344:)

producto final de glicosilación avanzada específica de receptor de isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (345:) Agrecanasa 1 [Homo sapiens]; (346:) proteína AHCYL1 [Homo sapiens]; (Formiltransferasa 347:) AICAR/IMP ciclohidrolasa enzima bifuncional; (348:) AK001663 proteína hipotética [Homo sapiens]; (Proteína de anclaje 349:) A-quinasa 10 precursor [Homo sapiens]; (Proteína de anclaje 350:) A-quinasa 5 (A-quinasa proteína de anclaje 79 kDa) (AKAP79) (AMPc dependiente de la proteína quinasa de la subunidad reguladora II proteína de unión de alta afinidad) (H21); (351:) Proteína de anclaje A-quinasa 7 isoforma alfa [Homo sapiens]; (352:) Proteína de anclaje A-quinasa 7 isoforma beta [Homo sapiens]; (353:) proteína de anclaje A-quinasa 7 isoforma gamma [Homo sapiens]; (354:) Proteína de anclaje A-quinasa 8 [Homo sapiens]; (355:) alanilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (356:) precursor albúmina [Homo sapiens]; (357:) Alcohol deshidrogenasa [NADP +] (aldehído reductasa) (familia Aldo-cetorreductasa 1 miembro A1); (358:) Alcohol deshidrogenasa 1B (Alcohol subunidad beta deshidrogenasa); (359:) alcohol deshidrogenasa 1B (clase I), polipéptido beta [Homosapiens]; (360:) Alcohol deshidrogenasa 4 (alcohol deshidrogenasa clase II cadena pi); (361:) Alcohol deshidrogenasa clase 4 cadena mu/sigma (Alcohol dehidrogenasa clase cadena IV mu/sigma) (retinol deshidrogenasa) (alcohol deshidrogenasa gástrica); (362:) alcohol subunidad pi deshidrogenasa; (363:) alcohol deshidrogenasa, que contiene hierro, isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (364:) alcohol deshidrogenasa, que contiene hierro, isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (365:) "alcohol de sulfotransferasa; hidroxisteroide sulfotransferasa [Homosapiens]."; (366:) aldehído deshidrogenasa (NAD +) [Homo sapiens]; (367:) aldehído deshidrogenasa 1 (EC 1.2.1.3); (368:) aldehído familia deshidrogenasa 1, miembro de L1 [Homo sapiens]; (369:) aldehído deshidrogenasa 1A1 [Homo sapiens]; (370:) aldehído deshidrogenasa 1A2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (371:) aldehído deshidrogenasa 1A2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (372:) aldehído deshidrogenasa 1A2 isoforma 3 [Homo sapiens]; (373:) aldehído deshidrogenasa 1A3 (aldehído deshidrogenasa 6) (Retinaldehído dehidrogenasa 3) (RALDH-3); (374:) aldehído deshidrogenasa 1B1 precursor [Homo sapiens]; (375:) aldehído deshidrogenasa 2 (EC 1.2.1.3); (376:) aldehído familia de deshidrogenasa 3, el miembro A1 [Homo sapiens]; (377:) aldehído dehidrogenasa 4A1 precursor [Homo sapiens]; (378:) aldehído deshidrogenasa 5A1 precursor, isoforma 1 [Homo sapiens]; (379:) aldehído deshidrogenasa 5A1 precursor, isoforma 2 [Homo sapiens]; (380:) aldehído deshidrogenasa 6A1 precursor [Homo sapiens]; (381:) aldehído deshidrogenasa 8A1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (382:) aldehído dehidrogenasa 8A1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (383:) aldehído deshidrogenasa 9A1 [Homo sapiens]; (384:) aldehído deshidrogenasa, NADP dimérica de preferencia (clase ALDH3) (ALDHIII); (385:) aldehído deshidrogenasa, precursor mitocondrial (clase ALDH2) (ALDHI) (ALDH-E2); (386:) aldehído reductasa; (387:) Aldo-ceto reductasa familia 1 miembro de C3 (trans-1,2-dihidrobenceno-1,2-diol deshidrogenasa) (3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2) (3- alfa-HSD tipo 2) (3-alfa-HSD tipo II, cerebro) (prostaglandina F sintasa) (PGFS) (Estradiol 17-beta-dehidrogenasa) (17-beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa tipo 5) (17-beta-HSD 5) (clordecona reductasa homólogo HAKRb) (HA1753) (dihidrodiol deshidrogenasa tipo I) (dihidrodiol deshidrogenasa 3) (DD3) (DD3); (388:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de A1 [Homo sapiens]; (389:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de B1 [Homo sapiens]; (390:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de C1 [Homo sapiens]; (391:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de C2 [Homo sapiens]; (392:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de C3 [Homo sapiens]; (393:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de C4 [Homo sapiens]; (394:) aldo-ceto reductasa familia 1, miembro de D1 [Homo sapiens]; (395:) aldolasa A [Homo sapiens]; (396:) aldolasa B [Homo sapiens]; (397:) aldosa reductasa (AR) (aldehído reductasa); (398:) aldosa reductasa (EC1.1.1.21) mutante con Cys 298 Sustituido Por Ser (C298s) complejo con NADPH; (399:) aldosa reductasa (EC1.1.1.21) mutante con Tyr 48 sustituido por His (Y48h) acompañado con NADP + y citrato; (400:) ALK precursor de quinasa de tirosina de receptor (cinasa del linfoma anaplásico) (antígeno Cd246); (401:) alcalina ceramidas 1 (Alcalina Cda-1) (AlkCDasa 1) (acilesfingosina desacilasa 3) (N-acilesfingosina amidohidrolasa 3); (402:) fosfatasa alcalina, tipo precursor placentario (PLAP-1) (Reganiszozima); (403:) fosfatasa alcalina, precursor de isoenzima de tejido específico (AP-TNAP) (isoenzima de hígado/hueso/riñón) (TNSALP); (404:) fitoceramidas de alcalina (ApHC) (ceramidas de alcalina) (dihidroceraidas de alcalina SB89); (405:) fitoceramidas de alcalina [Homo sapiens]; (406:) alquildihidroxiacetone precursor de fosfato sintasa [Homo sapiens]; (407:) Alquildihidroxiacetona fosfato sintasa, precursor peroxisomal (alquilo-DHAP sintasa) (Alquilglicerona-fosfato sintasa) (proteína asociada con el envejecimiento 5); (408:) alfa (1,2) fucosiltransferasa [Homo sapiens]; (409:) alfa 1 colágeno tipo I preproteína [Homo sapiens]; (410:) alfa 1 tipo II isoforma a colágeno 1 precursor [Homo sapiens]; (411:) alfa 1 tipo II isoforma a colágeno 2 precursor [Homo sapiens]; (412:) alfa 1,2-manosidasa [Homo sapiens]; (413:) alfa 1,4-galactosilo transferasa [Homo sapiens]; (414:) alfa 2,3 sialilo transferasa III isoforma A7 [Homo sapiens]; (415:) alfa 2,3 sialiltransferasa III isoforma A8 [Homo sapiens]; (416:) alfa 2,3 sialilo transferasa de tipo III D2 + 26 [Homo sapiens]; (417:) alfa galactosidasa A; (418:) isoforma alfa de la subunidad reguladora A, proteína fosfatasa 2 [Homosapiens]; (419:) isoforma alfa de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 [Homo sapiens]; (420:) alfa manosidasa II; (421:) crecimiento alfa derivado de plaquetas precursor del receptor del factor (PDGF-R-alfa) (antígeno Cd140a); (422:) pha al(1,2) fucosiltransferasa [Homo sapiens]; (423:) alfa-(1,3)-fucosiltransferasa (galactósido 3-L-fucosiltransferasa) (fucosiltransferasa 6) (FUCT-VI); (424:) alfa/beta dominio hidrolasa que contiene proteína 1 [Homo sapiens]; (425:) alfa-1 antitripsina [Homo sapiens]; (426:) alfa-1 antitripsina variante [Homo sapiens]; (427:) alfa-1,3 (6)-mannosilglycoproteinabeta-1,6-N-acetilo-glucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (428:) alfa-1,4-N-acetilglucosaminiltransferasa (Alfa4GnT); (429:) alfa1A receptor adrenérgico (Alfa 1A-adrenoceptor) (alfa1A-adrenoceptor) (receptor adrenérgico alfa-1C) (Alfa receptor adrenérgico 1c); (430:) Alfa-1-antiquimotripsina precursor (ACT) [Contiene: Alfa-1-antiquimotripsina His-Pro]; (431:) receptor adrenérgico alfa-1B (Alfa 1 B-adrenoceptor) (Alfa1 B-adrenérgico); (432:) Alfa1 D receptor adrenérgico (Alfa 1 D-adrenoceptor) (Alfa1 D-adrenoceptor) (Alfa-1A receptor adrenérgico) (Alfa-1a receptor adrenérgico); (433:) Alfa-2A receptor adrenérgico (Alfa-2A adrenoceptor) (Alfa-2A adrenoceptor) (Alfa-2AAR) (Alfa-2 adrenérgico subtipo C10

receptor); (434:) receptor adrenérgico alfa-2B (Alfa-2B adrenoceptor) (Alfa-2B adrenoceptor) (Alfa-2 adrenérgico subtipo de receptor C2); (435:) receptor adrenérgico alfa-2C (Alfa-2C adrenoceptor) (Alfa-2C adrenoceptor) (Alfa-2 adrenérgico subtipo de receptor C4); (436:) alfa-2-macroglobulina precursor (Alfa-2-M); (437 precursor:) alfa-2-macroglobulina [Homo sapiens]; (438 inhibidor:) alfa-2-plasmina [Homo sapiens]; (439:) alfa2-subunidad de la ciclase de guanilo soluble [Homo sapiens]; (440:) alfa-aminoadipato semialdehído sintasa [Homo sapiens]; (441:) "semialdehído sintasa Alfa-aminoadípico, precursor mitocondrial (LKR/SDH) [Incluye:] lisina reductasa cetogluturato (LOR) (LKR); sacaropina deshidrogenasa (SDH)]."; (442:) Alfa-enolasa (2-fosfatasa pho-D-glicerato hidro-liasa) (Non-neuralenolasa) (NNE) (enolasa 1) (fosfopiruvato hidratasa) (proteína de unión C-micpromotor) (MBP 1) (MPB-1) (proteína de unión a plasminógeno); (443:) alfa-galactosidasa A [Homo sapiens]; (444:) alfa-galactosidasa A precursor (EC 3.2.1.22); (445:) alfa-galactosidasa A precursor (Melibiase) (Alfa-D-galactosidagalactohidrolasa) (Alfa-D-galactosidasa A) (agalsidasa alfa); (446:) alfa-galactosidasa; (447:) alfa-ceto precursor ácido deshidrogenasa; (448:) "complejo de deshidrogenasa alfa-cetogluturato dihidrolipoilo-succiniltransferasa; componente KGDHC E2k [Homo sapiens]."; (449:) alfa-KG-E2 [Homo sapiens]; (450:) alfa lactalbúmina precursor (Lactosa sintasa proteína B); (451:) alfa-L-iduronidasa precursor [Homo sapiens]; (452:) Alfa-L-iduronidasa precursor; (453:) alfa-metilacilo-CoA racemasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (454:) alfa-metilacilo-CoA racemasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (455:) alfa-N-acetilgalactosaminidasa precursor [Homo sapiens]; (456:) alfa-N-acetilglucosaminidasa precursor [Homo sapiens]; (457:) alfa-N-acetilglucosaminidasa; (458:) Alfa-N-acetilneuraminide alfa-2,8-sialiltransferasa (GangliosideGD3 sintasa) (gangliósido GT3 sintasa) (8A alfa-2,8-sialiltransferasa) (ST8Sia I); (459:) alfa-sinucleína isoforma NACP112 [Homo sapiens]; (460:) alfa-sinucleína isoforma NACP140 [Homo sapiens]; (461:) proteína de unión a amilorida [Homo sapiens]; (462:) proteína de unión a amilorida 1 (amina oxidasa (que contiene cobre)) [Homo sapiens]; (463:) proteína de unión a amilorida 1 precursor [Homo sapiens]; (464:) proteína de unión a amilorida 1 (amina oxidasa (que contiene cobre)) [Homo sapiens]; (465:) proteína de unión a amilorida; (466:) oxidasa de amina sensible a amilorida [que contiene cobre] precursor (diamina oxidasa) (DAO) (proteína de unión a amilorida) (ABP) (histaminasa) (oxidasa de amina de riñón) (KAO); (467:) oxidasa de amina (que contiene flavina) dominio 2 isoforma b [Homosapiens]; (468:) oxidasa de amina (que contiene flavina) [Homo sapiens]; (469:) oxidasa de amina [que contiene flavina] A (oxidasa de monoamino tipo A) (MAO-A); (470:) oxidasa de amina, que contiene cobre 2 (retina específica) [Homosapiens]; (471:) oxidasa de amina, que contiene cobre 2 isoforma a [Homo sapiens]; (472:) oxidasa de amina, cobre que contiene 2 isoforma b [Homo sapiens]; (473:) oxidasa de amina, cobre que contiene 3 (proteína de adhesión vascular 1) [Homo sapiens]; (474:) oxidasa de amina, que contiene cobre 3 precursor [Homo sapiens]; (475:) aminoácido N-acetiltransferasa (EC 2.3.1.1)- humana; (476:) aminoacilasa 1 [Homo sapiens]; (477:) aminoadipato-semi-aldehído deshidrogenasa-fosfopantetheiniltransferasa [Homo sapiens]; (478:) aminoadipato-semialdehído sintasa [Homo sapiens]; (479:) aminocarboximuconate descarboxilasa semialdehído [Homo sapiens]; (480:) aminolvulinato delta, sintasa 1 [Homo sapiens]; (481:) aminolvulinato, delta, sintasa 1 [Homo sapiens]; (482:) aminolvulinato, delta, sintasa 1 [Homo sapiens]; (483:) aminolvulinato, delta, sintasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (484:) aminolvulinato, delta, sintasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (485:) aminolvulinato, delta, sintasa 2 isoforma c [Homo sapiens]; (486:) aminolvulinato, delta, sintasa 2 isoforma d [Homo sapiens]; (487:) aminometiltransferasa (glicina escisión proteína del sistema T) [Homosapiens]; (488:) aminopeptidasa N (hAPN) (aminopeptidasa de alanilo) (microsomalaminopeptidasa) (aminopeptidasa M) (gp150) (glicoproteína de membrana plasma mieloides Cd13) (antígeno Cd13); (489:) aminopeptidasa O (AP-O); (490:) aminopeptidasa puromicina sensible [Homo sapiens]; (491:) AMP desaminasa 3 (AMP desaminasa isoforma E) (eritrocitos de deaminasa AMP); (492:) subunidad catalítica de quinasa de proteína activada por AMP alfa 2 [Homosapiens]; (493:) subunidad no catalítica de quinasa de proteína activada por AMP beta 1 [Homosapiens]; (494:) subunidad no catalítica de quinasa de proteína activada por AMP beta 2 [Homosapiens]; (495:) AMPK gamma2 subunidad isoforma a [Homosapiens]; (496:) AMPK gamma2 subunidad isoforma b [Homosapiens]; (497:) AMPK gamma2 subunidad isoforma c [Homo sapiens]; (498:) quinasa de proteína activada por AMP, gamma-1 subunidad no catalítica isoforma 1 [Homo sapiens]; (499:) quinasa de proteína activada por AMP, subunidad no catalítica gamma-1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (500:) quinasa de proteína activada por AMP, subunidad no catalítica gamma-3 [Homosapiens]; (501:) enzima de unión a AMP, 33217 [Homo sapiens]; (502:) preproteína de anfirregulina [Homo sapiens]; (503:) "amilasa, 1A alfa; precursor salival [Homo sapiens]."; (504:) amilo-1, 6-glucosidasa, 4-alfa-glucanotransferasa (enzima de ramificación de glicógeno, enfermedad de almacenamiento de glicógeno de tipo III) [Homosapiens]; (505:) amilo-1, 6-glucosidasa, 4-alfa-glucanotransferasa isoforma 1 [Homosapiens]; (506:) amilo-1, 6-glucosidasa, 4-alfa-glucanotransferasa isoforma 2 [Homosapiens]; (507:) amilo-1, 6-glucosidasa, 4-alfa-glucanotransferasa isoforma 3 [Homosapiens]; (508:) "A4 precursor proteína beta amiloide (APP) (ABPP) (proteína de amiloide de enfermedad Alzheimer) (péptido amiloide vascular cerebral) (CVAP) (proteasa nexina-II) (PN-II) (APPI) (PreA4) [Contiene:] APP-alfa soluble (S-APP-alfa); APP-beta soluble (S-APP-beta); C99; proteína beta-amiloide 42 (Beta-APP42); proteína beta-amiloide 40 (beta-APP40); C83; P3 (42); P3 (40); Gamma-CTF (59) (Gamma-secretasa C-término fragmento 59) (amiloide intracelular dominio 59) (AID (59)); Gamma-CTF (57) (Gamma fragmento secretasa C-término 57) (amiloide dominio intracelular57) (AID (57)); Gamma-CTF (50) (Gamma-secretasa C-término fragmento 50) (amiloide dominio intracelular 50) (AID (50)); C31]. ";(509:) amiloide precursor de la proteína beta A4, isoforma a [Homo sapiens]; (510:) amiloide beta precursor de la proteína A4, isoforma b [Homo sapiens]; (511:) amiloide beta proteína A4 precursor, isoforma c [Homo sapiens]; (512:) amiloide proteína precursora beta proteína de unión 1 [Homo sapiens]; (513:) amiloide proteína precursora de beta-proteína de unión 1 isoforma a [Homosapiens]; (514:) amiloide proteína precursora beta-proteína de unión 1 isoforma b [Homosapiens]; (515:) proteína de unión precursora amiloide de proteína beta 1 isoforma c [Homo sapiens]; (516:) proteína de unión precursora amiloide proteína-1 (APP-B1)

[Homosapiens]; (517:) amiloide proteína de unión a proteína precursora 1; (518:) Promotor de anafase subunidad complejo 1 [Homo sapiens]; (519:) promotor de la anafase subunidad complejo 10 [Homo sapiens]; (520:) promotor de la anafase subunidad complejo 11 (APC11) (subunidad de ciclosoma 11) (hepatocelular proteína de dedo de RING carcinoma asociada); (521:) subunidad de complejo promotora de anafase 2 [Homo sapiens]; (522:) subunidad de complejo promotora de anafase 4 [Homo sapiens]; (523:) subunidad de complejo promotora de anafase 5 [Homo sapiens]; (524:) subunidad de complejo promotora de anafase 7 [Homo sapiens]; (525:) receptor de andrógenos (receptor dihidrotestosterona); (526:) receptor de andrógeno isoforma a 1 [Homo sapiens]; (527:) receptor de andrógenos isoforma a 2 [Homo sapiens]; (528:) deshidrogenasa/reductasa de cadena corta regulada por andrógenos 1 [Homosapiens]; (529:) Precursor de angiogenina (ribonucleasa 5) (RNasa 5); (530:) angiopoyetina-1 precursor del receptor (receptor de quinasa de proteína de tirosina TIE-2) (hTIE2) (receptor de quinasa de proteína de tirosina TEK) (p140 TEK) (quinasa de células endoteliales internas Tunica) (antígeno Cd202b); (531:) enzima convertidora de angiotensina (EC 3.4.15.1); (532:) enzima convertidora de angiotensina 2 [Homo sapiens]; (533:) angiotensina precursora de la enzima convertidora (CE 3.4.15.1); (534:) proteína enzimática convertidora de angiotensina [Homo sapiens]; (535:) enzima convertidora de angiotensina I (peptidilo-dipeptidasa A) 1 [Homosapiens]; (536:) enzima convertidora de angiotensina I (peptidilo-dipeptidasa A) 2 [Homosapiens]; (537:) enzima convertidora de angiotensina I [Homo sapiens]; (538:) enzima convertidora de angiotensina I precursor 2 [Homo sapiens]; (539:) enzima convertidora de angiotensina I isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (540:) enzima convertidora de angiotensina I isoforma 1 precursor variante [Homosapiens]; (541:) enzima convertidora de angiotensina I isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (542:) enzima convertidora de angiotensina I isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (543:) "enzima convertidora de angiotensina I precursor; dipeptidilcarboxipeptidasa 1 [Homo sapiens]."; (544:) "enzima convertidora de angiotensina I precursor; dipeptidilcarboxipeptidasa 1; quininasa II [Homo sapiens]."; (545:) enzima convertidora de angiotensina I [Homo sapiens]; (546:) enzima convertidora de angiotensina I precursor (EC 3.4.15.1); (547:) receptor de angiotensina II de tipo 1 (clon HATR1GH) - humano (fragmento); (548:) receptor de la angiotensina II, tipo 1 [Homo sapiens]; (549:) receptor de la angiotensina II, tipo 2 [Homo sapiens]; (550:) enzima convertidora de angiotensina [Homo sapiens]; (551:) enzima convertidora de angiotensina 2 [Homo sapiens]; (552:) enzima convertidora de la angiotensina 2 precursor (carboxipeptidasa relacionada con ACE) (enzima convertidora de la angiotensina homóloga) (ACEH); (553:) enzima convertidora de angiotensina, precursor de isoforma somático (dipeptidilo carboxipeptidasa I) (cininasa II) (antígeno Cd143) [Contiene:) enzima convertidora de angiotensina, isoforma somática, forma soluble]; (554:) enzima convertidora de angiotensina, precursor de isoforma específico a testículo (ACE-T) (dipeptidilo carboxipeptidasa I) (cininasa II) [Contiene: enzima convertidora de angiotensina, isoforma específica a testículo, forma soluble]; (555:) "precursor angiotensinógeno [Contiene:) angiotensina-1 (angiotensina I) (Ang I); angiotensina -2 (angiotensina II) (Ang II); angiotensina-3 (angiotensina III) (Ang III) (Des Asp [1] angiotensina II)."; (556:) preproteína angiotensinógena [Homo sapiens]; (557:) anexina A4 (anexina IV) (lipocortina IV) (endonexina 1) (Cromobindina-4) (Proteína II) (P32.5) (proteína anticoagulante placentaria II) (PAP-II) (PP4-X) (calcimedina 35-beta) (proteína de unión a carbohidratos P33/P41) (P33/41); (558:) anexina A5 (anexina V) (lipocortina V) (endonexina II) (Calfobindina) (CBP-I) (Proteína anticoagulante placentaria I) (PAP-I) (PP4) (inhibidor de Tromboplastina) (anticoagulante vascular alfa) (VAC-alfa) (ancorina CII); (559:) resistencia asociada a antraciclina ARX [Homo sapiens]; (560:) Receptor de la toxina de ántrax 1 precursor (marcador endotelial tumoral 8); (561:) receptor de la toxina ántrax 2 precursor (gen de morfogénesis capilar 2 proteína) (CMG-2); (562:) hormona anti-muelleriana tipo 2 precursor de receptor (Hormona anti-muelleriana receptor de tipo II) (tipo AMH receptor II) (MIS tipo II receptor) (MISRII) (MRII); (563:) enzima antioxidante AOE37-2 [Homo sapiens]; (564:) enzima antioxidante B166 [Homo sapiens]; (quinasa de proteína 1 (quinasa de adaptador asociado 1) 565:) AP2-asociado; (566:) APC1 Promoción de complejos anafase subunidad 11 isoforma 1 [Homosapiens]; (567:) anafase APC11 complejo promotor de subunidad 11 isoforma 2 [Homosapiens]; (568:) receptor de apelina (G-receptor acoplado a proteína APJ) (receptor de angiotensina 1) (HG11); (569:) APEX nucleasa (enzima de reparación de ADN multifuncional) [Homo sapiens]; (570:) APEX nucleasa (enzima de reparación de ADN multifuncional) 1 [Homo sapiens]; (571:) APG10 autofagia 10 [Homo sapiens]; (572:) APG12 autofagia 12 [Homo sapiens]; (573:) Apg3p [Homo sapiens]; (574:) APG4 autofagia 4 homólogo B isoforma a [Homo sapiens]; (575:) APG4 autofagia 4 homólogo B isoforma b [Homo sapiens]; (576:) APG5 autofagia 5 [Homo sapiens]; (577:) APG7 autofagia 7 [Homo sapiens]; (578:) ApobEC1 factor de complementación (proteína ApobEC1-estimulante); (579:) ApobEC-1 complementación factor de isoforma 1 [Homo sapiens]; (580:) ApobEC-1 complementación factor de isoforma 2 [Homo sapiens]; (581:) ApobEC-1 complementación factor de isoforma 3 [Homo sapiens]; (582:) ApobEC-1 proteína estimulante [Homo sapiens]; (583:) apolipoproteína A-1 precursor (Apo-AI) (Apo-A-I) [contiene: apolipoproteína AI (1-242)]; (584:) apolipoproteína A-II preproteína [Homo sapiens]; (585:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm [Homo sapiens]; (586:) apolipoproteína enzima de edición del ARNm B catalítica polipéptido 3G [Homo sapiens]; (587:) apolipoproteína de ARNm B complejo de enzima de edición 1 [Homo sapiens]; (588:) apolipoproteína B complejo de enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 1; (589:) apolipoproteína B, enzima de edición del ARNm polipéptido catalítico 2 [Homo sapiens]; (590:) apolipoproteína B, enzima de edición del ARNm polipéptido catalítico 2 variante [Homo sapiens]; (591:) apolipoproteína B ARNm, enzima de edición polipéptido catalítico 3A [Homo sapiens]; (592:) apolipoproteína B, enzima de edición del ARNm polipéptido catalítico 3B [Homo sapiens]; (593:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 3C [Homo sapiens]; (594:) apolipoproteína B ARNm de la enzima de edición, polipéptido catalítico 3C variante [Homo sapiens]; (595:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 3D [Homo sapiens]; (596:) apolipoproteína B enzima de edición ARNm, polipéptido catalítico 3F [Homo sapiens]; (597:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido

catalítico 3F isoforma a [Homo sapiens]; (598:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 3F isoforma b [Homo sapiens]; (599:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 3G [Homo sapiens]; (600:) apolipoproteína B enzima de edición ARNm, polipéptido catalítico 3H [Homo sapiens]; (601:) apolipoproteína B enzima de edición del ARNm, polipéptido catalítico 4 (putativo) [Homo sapiens]; (602:) apolipoproteína B precursor [Homo sapiens]; (603:) apolipoproteína C-II precursor [Homo sapiens]; (604:) apolipoproteína D precursor [Homo sapiens]; (605:) apolipoproteína E precursor [Homo sapiens]; (606:) caspasa apoptótica Mch5-beta [Homo sapiens]; (607:) apoptótica cisteína proteasa Mch5 isoforma alfa; (608:) apoptótica cisteína proteasa PromcH4; (609:) aprataxina isoforma a [Homo sapiens]; (610:) aprataxina isoforma b [Homo sapiens]; (611:) aprataxina isoforma c [Homo sapiens]; (612:) aprataxina isoforma d [Homo sapiens]; (613:) endonucleasaapurínica/apirimidínica; (614:) acuaporina 12A [Homo sapiens]; (615:) araquidonato 12-lipoxigenasa [Homo sapiens]; (616:) araquidonato 15-lipoxigenasa [Homo sapiens]; (617:) araquidonato 5-lipooxigenasa [Homo sapiens]; (618:) araquidonato proteína de activación de 5-lipooxigenasa [Homo sapiens]; (619:) Arqueaemetzincina-1 (proteína arqueobacteriana de metaloproteínasa 1); (620:) Arqueaemetzincina-2 (proteína de tipo metaloproteínasa arqueobacteriana 2); (621:) arginasa, tipo I [Homo sapiens]; (622:) arginina descarboxilasa (ARGDC) (ADC) (proteína ornitina descarboxilasa) (ODC-paralogue) (ODC-p); (623:) arginina descarboxilasa [Homo sapiens]; (624:) arginina metiltransferasa 6 [Homo sapiens]; (625:) argininosuccinato liasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (626:) argininosuccinato liasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (627:) argininosuccinato liasa isoforma 3 [Homo sapiens]; (628:) arginilo aminopeptidasa (aminopeptidasa B) [Homo sapiens]; (629:) arginilotransferasa 1 isoforma A1 [Homo sapiens]; (630:) arginilotransferasa 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (Proteína 631:) homólogo Ariadne, enzima de conjugación de ubiquitina E2 vinculante, 1 (Drosophila) [Homo sapiens]; (632:) enzima de conjugación de ariadne ubiquitina E2 proteína a unión homólogo 1 [Homo sapiens]; (633:) citocromo de aromatasa P-450; (634:) decarboxilasa aromática [Homo sapiens]; (635:) Descarboxilasa L-amino-ácido aromático (AADC) (DOPA descarboxilasa) (DDC); (636:) arsenito metiltransferasa (S-adenosilo-L-metionina: arsénico (III) metiltransferasa) (metiltransferasa de metiloarsonita); (637:) Arilo precursor del receptor de hidrocarburos (receptor Ah) (AhR); (638:) arilacetamida de desacetilasa (AADAC); (639:) arilalquilamina N-acetiltransferasa [Homo sapiens]; (640:) arilamida acetilasa 2 [Homo sapiens]; (641:) arilamina N-acetiltransferasa 1 (arilamida acetilasa 1) (arilamina monomórfica N-acetiltransferasa) (MNAT) (N-acetiltransferasa tipo 1) (NAT-1); (642:) "Arilsulfatasa A precursor (ASA) (cerebrósido-sulfatasa) [contiene: arilsulfatasa A componente B; Arilsulfatasa A componente C]."; (643:) arilsulfatasa A precursor [Homo sapiens]; (644:) arilsulfatasa B isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (645:) arilsulfatasa B isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (646:) arilsulfatasa B precursor (ASB) (N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa) (G4S); (647:) arilsulfatasa E precursor (ASE); (648:) arilsulfatasa F precursor (ASF); (649:) asialoglicoproteína receptor 1 (ASGPR 1) (ASGPR 1) (hepática lectina H1); (650:) asialoglicoproteína receptor 2 (ASGPR 2) (ASGPR 2) (lectina hepática H2); (651:) glicosilación ligada a asparagina 12 [Homo sapiens]; (652:) aspartato aminotransferasa 1 [Homo sapiens]; (653:) aspartato aminotransferasa 2 precursor [Homo sapiens]; (654:) aspartoacilasa [Homo sapiens]; (655:) aspartilglucosaminidasa precursor [Homo sapiens]; (656:) sintetasa aspartilo-ARNt [Homo sapiens]; (657:) astacina precursor metaloendopeptidasa (astacina oocito) (Ovastacina); (658:) ataxina 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (659:) ataxina 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (660:) ataxina 3 isoforma 3 [Homo sapiens]; (661:) Ataxina-3 (proteína de la enfermedad de Machado-Joseph 1) (ataxia espinocerebelar tipo 3 proteína); (662:) ATP citrato liasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (663:) ATP citrato liasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (664:) ATP succinilo específico CoA sintetasa subunidad beta precursor [Homosapiens]; (665:) ATP sulfurilasa/APS quinasa [Homo sapiens]; (666:) ATP sulfurilasa/APS quinasa isoforma SK2 [Homo sapiens]; (667:) ATP sintasa mitocondrial F1 isoforma 1 complejo de factor de montaje 1 precursor [Homo sapiens]; (668:) ATP factor de montaje sintasa mitocondrial F1 complejo 1 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (669:) ATP sintasa complejo F1 mitocondrial factor de montaje 2 [Homosapiens]; (670:) ATPasa, Ca ++ transporte, músculo cardíaco, contracción lenta 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (671:) ATPasa, Ca ++ transporte, músculo cardíaco, de contracción lenta 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (672:) ATPasa, transporte de Ca ++, de contracción rápida 1 isoforma a [Homo sapiens]; (673:) ATPasa, transporte de Ca ++, de contracción rápida 1 isoforma b [Homo sapiens]; (674:) ATPasa, transporte de Cu ++, polipéptido alfa [Homo sapiens]; (675:) ATPasa, transporte de Cu ++, polipéptido beta isoforma a [Homosapiens]; (676:) ATPasa, transporte de Cu ++, beta polipéptido isoforma b [Homosapiens]; (677:) ATPasa, transportador de H+, 14 kD lisosomal, V1 subunidad F [Homosapiens]; (678:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 21kDa, V0 subunidad b isoforma 1 [Homo sapiens]; (679:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 21kDa, V0 subunidad b isoforma 2 [Homo sapiens]; (680:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal de 42 kDa, V1 subunidad C1 isoforma a [Homo sapiens]; (681:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal de 42 kDa, V1 subunidad C1 isoforma b [Homo sapiens]; (682:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 50/57 kDa, V1 subunidad H [Homosapiens]; (683:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 50/57 kDa, V1 subunidad H isoforma 1 [Homo sapiens]; (684:) ATPasa, H + transporte, lisosomal 50/57 kDa, V1 subunidad H isoforma 2 [Homo sapiens]; (685:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 56/58 kDa, V1 subunidad B1 [Homosapiens]; (686:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 70 kD, V1 subunidad a, isoforma 1 [Homo sapiens]; (687:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal 9kDa, V0 subunidad E1 [Homosapiens]; (688:) ATPasa, transportador de H+, proteína accesoria lisosomal 1 precursor [Homo sapiens]; (689:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal V0 subunidad a isoforma 1 [Homosapiens]; (690:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal V0 subunidad a4 [Homo sapiens]; (691:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal, V0 subunidad c [Homo sapiens]; (692:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal, V0 subunidad d1 [Homo sapiens]; (693:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal, V1 subunidad G2 isoforma a [Homosapiens]; (694:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal,

V1 subunidad G2 isoforma b [Homosapiens]; (695:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal, V1 subunidad G3 isoforma a [Homosapiens]; (696:) ATPasa, transportador de H+, lisosomal, V1 subunidad G3 isoforma b [Homosapiens]; (697:) ATPasa, H +/K + intercambio, polipéptido alfa [Homo sapiens]; (698:) ATPasa, H +/K + intercambio, polipéptido beta [Homo sapiens]; (699:) casete de unión de ATP sub-familia B miembro 1 [Homo sapiens]; (700:) casete de unión a ATP transportador sub-familia C miembro 8 (receptor de sulfonilurea 1); (701:) Casete de unión a ATP sub-familia C miembro transportador 9 (sulfonilurea receptor 2); (702:) ATP-citrato sintasa (citrato de ATP (pro-S)-liasa) (enzima de escisión de citrato); (703:) ADN helicasa dependiente de ATP 2 subunidad 1 (helicasa ADN II 70 kDa subunidad dependiente de ATP) (Lupus Ku p70 proteína autoantígena) (Ku70) (70 kDa de la subunidad del antígeno Ku) (autoantígeno tiroides-lupus) (TLAA) (factor de unión a caja CTC de 75 kDa de subunidad) (CTCBF) (CTC75) (proteína de reparación ADN XRCC6); (704:) ADN helicasa dependiente de ATP 2 de la subunidad 2 (ADN helicasa dependiente ATP II subunidad de 80 kDa) (Lupus Ku p86 proteína autoantígena) (Ku86) (Ku80) (86 kDa de la subunidad del antígeno Ku) (autoantígeno tiroides-lupus) (TLAA) (factor de unión de caja CTC 85 kDa subunidad) (CTCBF) (CTC85) (factor nuclear IV) (proteína de reparación del ADN XRCC5); (705:) ATP helicasa II dependiente de ADN [Homo sapiens]; (706:) ADN helicasa II dependiente de ATP, 70 kDa subunidad [Homo sapiens]; (707:) Precursor receptor atrial de péptido natriurético (ANP-C) (ANPRC) (NPR-C) (fibrilación péptido natriurético de tipo C del receptor); (708:) péptido natriurético auricular receptor A precursor (ANP-A) (ANPRA) (GC-A) (ciclasa de guanilato) (NPR-A) (auricular natriurético péptido A receptor); (709:) péptido natriurético atrial del receptor B precursor (ANP-B) (ANPRB) (GC-B) (ciclasa de guanilato B) (NPR-B) (péptido auricular natriurético B de tipo receptor); (710:) enzima convertidora de péptido natriurético atrial (enzima convertidora pro-ANP) (Corin) (proteínasa de la serina específica a corazón ATC2) (proteasa de membrana, serina 10); (711:) precursor de atractina (homólogo Mahogany) (DPPT-L); (712:) proteína de unión a ARN AU/enoílo-coenzima A precursor de hidratasa [Homosapiens]; (713:) autocrina precursor receptor del factor de motilidad, isoforma 1 (receptor AMF); (714:) autocrina receptor del factor de motilidad, isoforma 2 (receptor AMF) (gp78); (715:) regulador autoinmune AIRE isoforma 1 [Homo sapiens]; (716:) regulador autoinmune AIRE isoforma 2 [Homo sapiens]; (717:) proteína relacionada con autofagia 10 (APG10); (718:) proteína relacionada a autofagia 3 (APG3) (hApg3) (proteína PC3-96); (719:) proteína relacionada a autofagia 7 (APG7) (enzima que activa ubiquitina E1 proteína) (hAGP7); (720:) autotaxina isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (721:) autotaxina isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (722:) precursor azurocidina (CAP37 proteína catiónica antimicrobiana) (proteína de unión a heparina) (HBP); (723:) azurocidina, PUP = elastasa homóloga [humana, péptido parcial, 21 aa]; (724:) precursor atenuador de linfocitos B y T (linfocito B y T asociado a la proteína) (antígeno Cd272); (725:) receptor de bradiquinina B1 (receptor BK-1) (Rb1); (726:) Rb2receptor de bradiquinina (BK-2 receptor) (B2R); (727:) B3GAT1 [Homo sapiens]; (728:) B3GAT2 [Homo sapiens]; (729:) proteína B3GAT2 [Homo sapiens]; (730:) proteína B3GAT3 [Homo sapiens]; (731:) baculoviral IAP repetible 6 [Homo sapiens]; (732:) proteína que contiene repetición baculoviral IAP 6 (ubiquitina-BIR de conjugación-dominio apolon de enzima); (733:) crecimiento básico de fibroblastos receptor del factor 1 precursor (FGFR-1) (bFGF-R) (quinasa de tirosina similar a Fms 2) (c-fgr) (antígeno Cd331); (734:) BDNF/NT-3 factor de crecimiento precursor del receptor (quinasa de tirosina receptor neurotrófico de tipo 2) (TrkB quinasa de tirosina) (gp145-TrkB) (TrkB); (735:) beclina 1 [Homo sapiens]; (736:) beta receptor adrenérgico cinasa 1 [Homo sapiens]; (737:) beta receptor adrenérgico quinasa 2 [Homo sapiens]; (738:) beta amiloide enzima de escisión de 2 [Homo sapiens]; (739:) beta isoforma a de la subunidad reguladora A, proteína fosfatasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (740:) beta isoforma a de la subunidad reguladora A, proteína fosfatasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (741:) beta isoforma a de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (742:) beta isoforma a de subunidad reguladora B55, la proteína fosfatasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (743:) beta isoforma a de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 isoforma c [Homo sapiens]; (744:) beta isoforma a de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa fatasa 2 isoforma d [Homo sapiens]; (745:) beta isoforma a de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2A [Homo sapiens]; (746:) Beta Klotho (BetaKlotho) (Klotho proteína beta); (747:) Beta precursor del factor de crecimiento receptor derivado de plaquetas (PDGF-R-beta) (antígeno Cd140b); (748:) beta (1,6)-N-acetilglucosaminiltransferasa V isoforma 1 [homo- sapiens]; (749:) beta (1,6)-N-acetilglucosaminiltransferasa V isoforma 2 [Homosapiens]; (750:) Beta, beta-caroteno 9', 10'-dioxigenasa (Beta-caroteno dioxigenasa 2) (B-diox-II); (751:) Beta-1 receptor adrenérgico (Beta-1 adrenoceptor) (Beta-1 adrenérgico); (752:) beta1,3 galactosiltransferasa-V [Homo sapiens]; (753:) Beta-1,3-galactosilo-O-glicosilglicoproteína beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa (núcleo 2 enzima de ramificación) (núcleo 2-GlcNAc-transferasa) (C2GNT) (Núcleo 2 GNT); (754:) beta-1,3-galactosilo-O-glicosilglicoproteína beta-1,6-N-acetilglucosaminilo-transferasa [Homo sapiens]; (755:) beta-1,3-galactosiltransferasa [Homo sapiens]; (756:) beta-1,3-galactosiltransferasa 5 (Beta-1,3-GalTasa 5) (Beta3Gal-T5) (b3Gal-T5) (UDP-galactosa: beta-N-acetilglucosaminibeta-1,3-galactosiltransferasa 5) (UDP-Gal: beta-GlcNAcbeta-1,3-galactosiltransferasa 5) (beta-3-Gx-T5); (757:) Beta-1,3-glucosiltransferasa (Beta3Glc-T) (Beta-3-glicosiltransferasa); (758:) Beta-1,3-glucuroniltransferasa 1 (glucuronosiltransferasa P) [Homosapiens]; (759:) beta-1,3-glucuroniltransferasa 1 [Homo sapiens]; (760:) Beta-1,3-glucuroniltransferasa 3 (glucuronosiltransferasa I) [Homosapiens]; (761:) beta-1,3-glucuroniltransferasa 3 [Homo sapiens]; (762:) beta1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 5 [Homo sapiens]; (763:) beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 6 [Homo sapiens]; (764:) "Beta-1,4-galactosiltransferasa 1 (Beta-1,4-GalTasa 1) (Beta4Gal-T1) (b4Gal-T1) (UDP-galactosa: beta-N-acetilglucosaminibeta-1,4-galactosiltransferasa 1) (UDP-Gal: beta-GlcNAcbeta-1,4-galactosiltransferasa 1) [Incluye:] lactosa sintasa A proteína; N-acetilglucosaminiltransferasa (sintetasa Nal); beta-N-acetilglucosaminilglicopéptido beta-1,4-galactosiltransferasa; beta-N-acetilglucosaminilo-glicolípido beta-1,4-galactosiltransferasa]; (765:) Beta-1,4-galactosiltransferasa 6 (Beta-1,4-GalTasa 6) (Beta4Gal-T6) (b4Gal-T6) (UDP-galactosa: beta-N-acetilglucosaminibeta-1,4-

galactosiltransferasa 6) (UDP-Gal: beta-GlcNAc:beta-1,4-galactosiltransferasa 6) [Incluye:) Lactosilceramida sintasa (LacCer sintasa) (UDP-Gal: glucosilceramidabeta- 1,4-galactosiltransferasa)]; (766:) beta-1,4-N-acetilgalactosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (767:) beta-1,4-N-acetilo-transferasa galactosaminilo 1 [Homo sapiens]; (768:) beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (769:) beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (770:) beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa 3 [Homo sapiens]; (771:) beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa; (772:) Beta-2 receptor adrenérgico (beta-2 adrenoceptor) (Beta-2adrenoreceptor); (773:) Beta-3 receptor adrenérgico (Beta-3 adrenoceptor) (Beta-3adrenoreceptor); (774:) beta-adrenérgico-receptor quinasa (EC 2.7.1.126) 2 - humana; (775:) Beta-Ala-His precursor dipeptidasa (carnosina dipeptidasa 1) (CNDPdipeptidasa 1) (carnosinasa de suero) (glutamato carboxipeptidasa-proteína 2); (776:) beta-caroteno 15, 15'-monooxigenasa 1 [Homo sapiens]; (777:) beta-caroteno dioxigenasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (778:) beta-caroteno dioxigenasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (779:) beta-D-galactosidasa precursor (EC 3.2.1.23); (780:) precursor beta-galactosidasa (lactasa) (ácido beta-galactosidasa); (781:) beta-galactosidasa precursor de la proteína relacionada; (782:) proteína precursora relacionada a beta-galactosidasa (proteína beta-galactosidasa) (S-Gal) (proteína elastina vinculante) (EBP); (783:) Beta-hexosaminidasa precursor de la cadena alfa (N-acetilo-beta-glucosaminidasa) (Beta-N-acetilhexosaminidasa) (hexosaminidasa A); (784:) "Beta-hexosaminidasa precursor de la cadena beta (N-acetilo-beta-glucosaminidasa) (beta-N-acetilhexosaminidasa) (hexosaminidasa B) (cáncer cérvico proto-oncogén 7) (HCC-7) [Contiene:) beta-hexosaminidasa cadena beta-B; beta-hexosaminidasabeta-A cadena]."; (785:) beta-hexosaminidasa cadena beta {substitución de R a Q en el residuo 505, fragmento interno} {EC 3.2.1.53} [fibroblastos de piel humana, mutante parcial de péptido, 23 aa]; (786:) metiltransferasa betaína-homocisteína [Homo sapiens]; (787:) beta-manosidasa [Homo sapiens]; (788:) beta-polimerasa; (789:) beta-secretasa 1 precursor (sitio beta APP enzima de escisión 1) (enzima de escisión beta sitio de la proteína precursora amiloide 1) (proteasa asociada a la membrana aspártica 2) (Memapsina-2) (proteasa de aspartilo 2) (Asp 2) (ASP2); (790:) Beta-secretasa 2 precursor (Sitio beta de enzima de escisión de APP-2) (proteasa de aspartilo 1) (Asp 1) (ASP1) (proteasa asociada a la membrana aspártica 1) (Memapsina-1) (proteasa aspártica de región baja); (791:) sitio beta de la enzima de escisión de APP [Homo sapiens]; (792:) sitio beta de la enzima de escisión de APP I-432 [Homo sapiens]; (793:) sitio beta de la enzima de escisión de APP I-457 [Homo sapiens]; (794:) sitio beta enzima de escisión APP I-476 [Homo sapiens]; (795:) sitio beta de la enzima de escisión de APP isoforma a I-127 [Homo sapiens]; (796:) sitio beta APP tipo enzima de escisión b [Homo sapiens]; (797:) sitio beta APP enzima de escisión c [Homo sapiens]; (798:) sitio beta de la enzima de escisión APP [Homo sapiens]; (799:) sitio beta de la enzima de escisión APP-1 [Homo sapiens]; (800:) sitio beta de la enzima de escisión APP-1 isoforma a preproteína [Homosapiens]; (801:) sitio beta de la enzima de escisión APP-1 isoforma b preproteína [Homosapiens]; (802:) sitio beta APP-enzima de escisión de 1 isoforma c preproteína [Homosapiens]; (803:) sitio beta APP-enzima de escisión de 1 isoforma d preproteína [Homosapiens]; (804:) sitio beta de la enzima de escisión APP-2 [Homo sapiens]; (805:) sitio beta de escisión de enzima de APP-2 isoforma A pre-proteína [Homosapiens]; (806:) sitio beta de la enzima de escisión APP-2 isoforma b preproteína [Homosapiens]; (807:) sitio beta APP-enzima de escisión de 2 isoforma c preproteína [Homosapiens]; (Enzima 2, EC 3.4.23 808:) sitio beta APP de escisión. [Homo sapiens]; (809:) beta-sinucleína [Homo sapiens]; (810:) Beta-ureidopropionasa (Beta-alanina sintasa) (amidohidrolasa N-carbamóilo-beta-alanina) (BUP-1); (811:) "bifuncional 3' fosfoadenosina 5' fosfatasa fosulfato sintetasa 1 (sintetasa PAPS 1) (PAPSS 1) (sulfurilasa quinasa 1) (SK1) (SK 1) [Incluye:) Sulfato adeniltransferasa (Sulfato adeniloatetrasferasa) (SAT) (ATP-sulfurilasa); quinasa adenililo-sulfato (Adenililsulfato 3' fosfotrasferasa) (APS quinasa) (adenosina-5'-fosfosulfato 3'-fosfotrasferasa) (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato sintetasa)."; (812:) "Bifuncional 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato sintetasa 2 (PAPS sintetasa 2) (PAPSS 2) (sulfurilasa quinasa 2) (SK2) (SK 2) [Incluye:) sulfato adeniltransferasa (Sulfato adeniloatetrasferasa) (SAT) (ATP-sulfurilasa); Adenililsulfato quinasa (Adenililsulfato 3'-fosfotrasferasa) "(APS quinasa) (adenosina-5'-fosfosulfato 3'-fosfotrasferasa) (3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato sintetasa)."; (813:) ATP bifuncional sulfurilasa/adenosina quinasa 5'-fosfosulfato [Homo sapiens]; (814:) "coenzima bifuncional A sintasa (CoA sintasa) (NBP) (POV-2) [Incluye:) fosfopanteteína adeniltransferasa (adeniltransferasa panteteína-fosfato) (PPAT) (defosfo-CoApirofosforilasa); Defosfo-CoA quinasa (DPCK) (DefosfocoenzimaA quinasa) (DPCOAK)]."; (815:) "bifuncional sulfato de heparán N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 1 (glucosaminilo N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 1) (NDST-1) ([heparán sulfato]-glucosamina N-sulfotrasferasa 1) (HSNST 1) (N-heparán sulfato sulfotrasferasa 1) (N-HSST 1) [Incluye: sulfato de heparán N-desacetilasa 1; sulfato de heparán N-sulfotrasferasa 1]."; (816:) "sulfato de heparán bifuncional N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 2 (glucosaminilo N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 2) (NDST-2) (N-heparán sulfato sulfotrasferasa 2) (N-HSST 2) [Incluye: sulfato de heparán N-desacetilasa 2; heparán sulfato N-sulfotrasferasa 2]."; (817:) "sulfato de heparán bifuncional N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 3 (glucosaminilo N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 3) (NDST-3) (hNDST-3) (N-heparán sulfato sulfotrasferasa 3) (N-HSST 3) [Incluye:) sulfato de heparán N-desacetilasa 3; heparán sulfato N-sulfotrasferasa 3]."; (818:) "sulfato de heparán N-desacetilasa bifuncional/N-sulfotrasferasa 4 (glucosaminilo N-desacetilasa/N-sulfotrasferasa 4) (NDST-4) (N-heparán sulfato sulfotrasferasa 4) (N-HSST 4) [Incluye: heparán sulfato de N-desacetilasa 4; heparán sulfato de N-sulfotrasferasa 4]."; (819:) "metileno-tetrahidrofolatedehidrogenasa/ciclohidrolasa bifuncional, precursor mitocondrial [Incluye: deshidrogenasa de metileno-tetrahidrofolato dependiente de NAD; ciclohidrolasa de meteniltetrahidrofolato]."; (820:) transferencia de fosfopanteteína ciclasa/defosfoCoA quinasa bifuncional [Homo sapiens]; (821:) "proteína bifuncional NCOAT (O-GlcNAcasa nuclear citoplásmica y acetiltransferasa) (antígeno expresado por meningioma 5) [Incluye: Beta-hexosaminidasa (N-acetilo-beta-glucosaminidasa) (Beta-N-acetilhexosaminidasa) (hexosaminidasa C) (N-acetilo-beta-D-glucosaminidasa) (O-GlcNAcasa); Histoneacetiltransferasa (HAT)]."; (822:) "UDP-N-acetilglucosamina2-

epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa bifuncional (UDP-GlcNAc-2-epimerasa/MANAC quinasa) [Incluye: UDP-N-acetilglucosamina 2-epimerasa (Uridinadifosfato-N-acetilglucosamina-2-epimerasa) (UDP-GlcNAc-2-epimerasa); N-acetilmanosamina quinasa (ManAcquinasa)]; (823:) ácido biliar beta-glucosidasa [Homo sapiens]; (824:) ácido biliar CoA:) amino ácido N-aciltransferasa; (825:) ácido biliar CoA: aminoácido N-aciltransferasa (BAT) (BACAT) (GlicinaN-coloiltransferasa) (hidrolasa de cadena larga graso-acilo-CoA); (826:) ácido biliar coenzima A:) aminoácidos N-aciltransferasa [Homo sapiens]; (827:) receptor de ácido biliar (receptor activado por farnesol X) (receptor de farnesol HRR-1) (proteína 14 de interacción de receptor Retinoide X) (proteína 14 que interactúa con RXR); (828:) Acilo biliar-CoA sintetasa (BACS) (Ácido biliar ligasa CoA) (BA-CoAligasa) (BAL) (Colato - CoA ligasa) (acilo-CoAsintetasa de cadena muy larga homólogo 2) (VLCSH2) (VLCS-H2) (proteína relacionada con acilo-CoAsintetasa cadena muy larga) (VLACS-relacionado) (VLACSR) (Ácido graso coenzima A ligasa, de cadena muy larga 3) (Ácido graso transporte proteína 5) (FATP-5) (familia portadora 27 miembro de solutos 5); (829:) sal biliar sulfotransferasa (hidroxiesteroide sulfotransferasa) (HST) (sulfotransferasa dehidroepiandrosterona) (DHEA-ST) (ST2) (ST2A3); (830:) precursor de lipasa activada por sales biliares (BAL) (lipasa estimulada por sal biliar) (BSSL) (carboxil éster lipasa) (esterol esterasa) (colesterol esterasa) (lisofosfolipasa pancreática); (831:) biliverdina reductasa B (reductasa de flavina (NADPH)) [Homo sapiens]; (832:) bifenilo hidrolasa similar a [Homo sapiens]; (833:) Bis(5'-adenosilo)-trifosfatasa (Diadenosina5',5"-P1,P3-hidrolasa de trifosfato) (Dinucleósidotrifosfatasa) (AP3A hidrolasa) (AP3AASE) (proteína de tríada de histidina frágil); (834:) BK158_1 (OTTHUMP0000040718) variante [Homo sapiens]; (835:) BK158_1 [Homo sapiens]; (836:) hidrolasa bleomicina [Homo sapiens]; (837:) opsina sensible a azul (BOP) (pigmento fotorreceptor cónico azul); (838:) bombesina receptor subtipo 3 (BRS-3); (839:) morfogenética ósea proteína 1 isoforma 1, precursor [Homo sapiens]; (840:) morfogenética ósea proteína 1 isoforma 2, precursor [Homo sapiens]; (841:) proteína morfogenética ósea 1 isoforma 3, precursor [Homo sapiens]; (842:) proteína morfogenética ósea 1 precursor (BMP-1) (Procolágeno C-proteínasa) (PCP) (proteína de toloide de mamífero) (mTld); (843:) proteína morfogenética ósea tipo receptor IA precursor (serina/treonina-proteína receptor de quinasa R5) (SKR5) (receptor de quinasa de activina 3) (ALK-3) (antígeno Cd292); (844:) receptor de proteína morfogenética ósea tipo IB precursor (antígeno CDw293); (845:) Receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 precursor (Receptor de proteína morfogenética ósea de tipo II) (tipo BMP receptor II) (BMPR-II); (846:) bradiquinina receptor B1 [Homo sapiens]; (847:) bradiquinina receptor B2 [Homo sapiens]; (848:) cerebro de creatina quinasa [Homo sapiens]; (849:) cerebro glucógeno fosforilasa [Homo sapiens]; (850:) factor neurotrófico derivado del cerebro isoforma a preproteína [Homosapiens]; (851:) factor neurotrófico derivado de cerebro isoforma b preproteína [Homosapiens]; (852:) factor neurotrófico isoforma c preproteína derivado del cerebro [Homosapiens]; (853:) Inhibidor de angiogénesis específico a cerebro 1 precursor; (854:) Inhibidor de angiogénesis específico a cerebro 2 precursor; (855:) Inhibidor de angiogénesis específico a cerebro 3 precursor; (856:) aciltransferasa de cadena ramificada precursor; (857:) aminotransferasa de cadena ramificada 1, citosólico [Homo sapiens]; (858:) aminotransferasa de cadena ramificada 2, mitocondrial [Homo sapiens]; (859:) cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada E1, polipéptido alfa [Homosapiens]; (860:) fosfatasa de proteína de especificidad dual de interacción de enzima ramificada BEDP [Homo sapiens]; (861:) proteína de susceptibilidad de cáncer de mama de tipo 1 (proteína de dedo RING 53); (862:) guanina de intercambio de nucleótidos inhibida por Brefeldina A proteína 1 (GEP 1 inhibida por Brefeldina A) (p200 ARF-GEP1) (p200 ARF factor de intercambio de guanina nucleótido); (863:) guanina de proteína de intercambio de nucleótido inhibida por Brefeldina A S2 (GEP 2 inhibida por Brefeldina A); (864:) proteína relacionada con chicle [Homo sapiens]; (865:) precursor butirilcolinasterasa [Homo sapiens]; (866:) C-> U de enzima de edición de ApobEC-1 (apolipoproteína B ARNm de edición de enzima1) (HEPR); (867:) C1 inhibidor de la esterasa [Homo sapiens]; (868:) proteína C10orf129 [Homo sapiens]; (869:) chaperona-C1GALT1 específico 1 [Homo sapiens]; (870:) C1-tetrahidrofolato sintasa [Homo sapiens]; (871:) "sintasa C1-tetrahidrofolato, citoplásmica (C1-THF sintasa) [Incluye:) deshidrogenasa de metilтетrahidrofolato; ciclohidrolasa de meteniltetrahidrofolato; formiltetrahidrofolato sintetasa]."; (872:) C3a anafilatoxina quimiotáctica receptor (C3a-R) (C3aR); (873:) C5a anafilatoxina quimiotáctica receptor (C5aR) (C5aR) (antígeno CD88); (874:) C5a C5L2 receptor anafilatoxina quimiotáctica (Receptor acoplado a G-proteína 77); (875:) proteína C9orf3 [Homo sapiens]; (876:) proteína C9orf95 [Homo sapiens]; (877:) Ca2 +/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína (EC 2.7.1.123) II cadena gamma, forma de empalme B - humana; (878:) Ca2 +/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína quinasa beta-3 [Homosapiens]; (879:) proteína CAD [Homo sapiens]; (880:) cadherina 1, tipo 1 preproteína [Homo sapiens]; (881:) Cadherina EGF LAG de siete pasadas de tipo G receptor 1 precursor (Flamingo homólogo 2) (hFmi2); (882:) Cadherina EGF LAG de siete pasadas de tipo G receptor 2 precursor (análogo de crecimiento epidérmico al factor de 2) (dominios múltiples de factor de crecimiento epidérmico 3) (Flamingo 1); (883:) Cadherina EGF LAG de siete pasadas de tipo G receptor 3 precursor (Flamingo homólogo 1) (hFmi1) (múltiples dominios de análogo al factor de crecimiento epidérmico 2) (factor de crecimiento epidérmico 1); (884:) calcitonina relacionada con el gen de tipo péptido 1 precursor del receptor (CGRP tipo 1 receptor) (receptor de tipo receptor calcitonina); (885:) calcitonina proteína componente peptídico del receptor relacionado con el gen isoforma a [Homo sapiens]; (886:) calcitonina proteína componente peptídico del receptor relacionado con el gen isoforma b [Homo sapiens]; (887:) calcitonina proteína componente peptídico del receptor relacionado con el gen isoforma c [Homo sapiens]; (888:) calcitonina receptor precursor (CT-R); (889:) nucleotidasa activada por calcio 1 [Homo sapiens]; (890:) receptor de calcio (clon pHPCaR-4,0) - humana; (891:) receptor de calcio (clon pHPCaR-5,2)- humana; (892:) calcio/calmodulina dependiente de 3',5'-nucleotidofosfodiesterasa cíclica 1A (Cam-PDE 1A) (61 kDa Cam-PDE) (hCam-1); (893:) calcio/calmodulina dependiente de 3',5'-nucleotidofosfodiesterasa cíclica 1 B (Cam-PDE 1 B) (63 kDa Cam-PDE); (894:) calcio/calmodulina dependiente de 3', 5'-cíclico 1C nucleotidofosfodiesterasa (Cam-PDE 1 C) (HCAM-3); (895:)

calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína I [Homo sapiens]; (896:) calcio/calmodulina-dependiente de quinasa de proteína II delta isoforma 1 [Homo sapiens]; (897:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II delta isoforma 2 [Homo sapiens]; (898:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II delta isoforma 3 [Homo sapiens]; (899:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 1 [Homo sapiens]; (900:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 2 [Homo sapiens]; (901:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 3 [Homo sapiens]; (902:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 4 [Homo sapiens]; (903:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 5 [Homo sapiens]; (904:) calcio/calmodulina dependiente de la quinasa de proteína II gamma isoforma 6 [Homo sapiens]; (905:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIA isoforma 1 [Homosapiens]; (906:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIA isoforma 2 [Homosapiens]; (907:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 1 [Homosapiens]; (908:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 2 [Homosapiens]; (909:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 3 [Homosapiens]; (910:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 4 [Homosapiens]; (911:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 5 [Homosapiens]; (912:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 6 [Homosapiens]; (913:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 7 [Homosapiens]; (914:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IIB isoforma 8 [Homosapiens]; (915:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína IV [Homo sapiens]; (916:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína quinasa 1 (calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína quinasa alfa) (CaM-quinasa quinasa alfa) (CaMKK alfa) (CaMKK alfa) (CaMKK 1) (quinasa CAM quinasa IV); (917:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de quinasa de proteína 2 (calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína quinasa beta) (CaM-quinasa quinasa beta) (CaM-KK beta) (CAM KK beta); (918:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína de tipo 1 (CaM quinasa I) (CaMKI) (CaM quinasa I alfa) (CaMKI-alfa); (919:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína de tipo 1 B (CaM quinasa IB) (CaM quinasa I beta) (CaMKI-beta) (CaMKI beta) (quinasa CaM expresada no-ubicuamente regulada hacia arriba de embarazo); (920:) calcio/calmodulina dependiente tipo quinasa de proteína 1 D (CaM quinasa ID) (CaM quinasa I delta) (CaMKI-delta) (CaM-KI delta) (CaMKI delta) (Camk1D) (quinasa de proteína CamKI) (CKLiK); (921:) calcio/calmodulina dependiente de quinasa de proteína de tipo 1 G (CaM quinasa IG) (CaM quinasa I gamma) (CaMKI gamma) (CaMKI-gamma) (CaMKI gamma) (CaMKIG) (CREB quinasa CaMK III) (click III); (922:) calcio/quinasa de proteína de tipo II cadena alfa dependiente de calmodulina (CaM-quinasa II cadena alfa) (CaM quinasa II subunidad alfa) (Alfa-CaMK II subunidad); (923:) calcio/calmodulina quinasa de proteína dependiente de tipo II de cadena beta (CaM-quinasa II de la cadena beta) (CaM quinasa II subunidad beta) (CaMIIsubunidad beta); (924:) calcio/quinasa de proteína de tipo II de la cadena delta dependiente de calmodulina (CaM-quinasa II cadena delta) (CaM quinasa II subunidad delta) (CaMK-II subunidad delta); (925:) calcio/quinasa de proteína de tipo II de la cadena gamma dependiente de calmodulina (CaM-quinasa II de cadena gamma) (CaM quinasa II subunidad gamma) (gamma CaMK-II subunidad); (926:) calcio/calmodulina dependiente tipo quinasa de proteína IV (CAM quinasa-GR) (CaMK IV); (927:) fosfolipasa dependiente de calcio A2 precursor (Fosfatidilcolina2-acilhidrolasa) (PLA2-10) (Grupo V fosfolipasa A2); (928:) fosfolipasa independiente de calcio A2 [Homo sapiens]; (929:) receptor sensible al calcio [Homo sapiens]; (930:) ATPasa de transporte de calcio 2C1 isoforma 1 a [Homo sapiens]; (931:) ATPasa de transporte de calcio a 2C1 isoforma 1b [Homo sapiens]; (932:) ATPasa de transporte de calcio 2C1 isoforma 1c [Homo sapiens]; (933:) ATPasa de transporte de calcio 2C1 isoforma 1d [Homo sapiens]; (934:) ATPasa de transporte de calcio a miembro de tipo 2C 1 (ATPasa 2C1) (ATP-dependiente de Ca (2+) bomba PMR1); (935:) calmodulina (vertebrado); (936:) proteína de la piel de tipo calmodulina [Homo sapiens]; (937:) precursor calnexina [Homo sapiens]; (938:) calpaína [Homo sapiens]; (939:) calpaína 1, subunidad grande [Homo sapiens]; (940:) calpaína 2, subunidad grande [Homo sapiens]; (941:) calpaína 3 isoforma a [Homo sapiens]; (942:) calpaína 3 isoforma b [Homo sapiens]; (943:) calpaína 3 isoforma c [Homo sapiens]; (944:) calpaína 3 isoforma d [Homo sapiens]; (945:) calpaína 3 isoforma e [Homo sapiens]; (946:) calpaína 3 isoforma f [Homo sapiens]; (947:) calpaína 3 isoforma g [Homo sapiens]; (948:) calpaína 3 isoforma h [Homo sapiens]; (949:) calpaína-1 subunidad catalítica (calpaína-1 subunidad grande) (calcio activado por proteínasa neutral 1) (CANP 1) (calpaína mu-tipo) (muCANP) (micromolar-calpaína); (950:) Calpaína-2 precursor de la subunidad catalítica (calpaína-2 subunidad grande) (calcio activado por proteínasa neutral 2) (CANP 2) (tipo M calpaína) (M-calpaína) (milimolar-calpaína) (calpaína polipéptido grande L2); (951:) calpaína-3 (calpaína L3) (p94 calpaína) (proteínasa neutral activada por calcio 3) (CANP 3) (neutralproteasa activada por calcio de músculo específico 3) (NCL-1); (952) enzima alfa-generadora de C formiglicina:) [Homo sapiens]; (953:) cAMP y AMPc inhibida cGMP 3', 5'-fosfodiesterasa cíclica 10A; (954:) cAMP proteína de unión al elemento sensible 3 [Homo sapiens]; (955:) cAMP quinasa de proteína dependiente subunidad catalítica alfa isoforma 1 [Homo sapiens]; (956:) cAMP dependiente de quinasa de proteína catalítica subunidad alfa isoforma 2 [Homo sapiens]; (957:) AMPc dependiente de inhibidor de quinasa de proteína alfa (PKI-alfa) (inhibidor de la quinasa de proteína dependiente de AMPc, músculo/isoforma a cerebro); (958:) cAMP dependiente de inhibidor de quinasa de proteína beta (PKI-beta); (959:) AMPc dependiente de inhibidor de quinasa de proteína gamma (PKI-gamma); (960:) AMPc dependiente de quinasa de proteína tipo I-alfa subunidad reguladora (extintor específico de tejido 1) (TSE1); (961:) subunidad reguladora dependiente de AMPc quinasa de proteína tipo I-beta; (962:) AMPc dependiente de quinasa de proteína tipo II-alfa subunidad reguladora; (963:) AMPc dependiente de quinasa de proteína tipo II-beta subunidad reguladora; (964:) AMPc dependiente de quinasa de proteína, alfa subunidad catalítica (PKAc-alfa); (965:) AMPc dependiente de quinasa de proteína, subunidad beta-catalítica (PKA C-beta); (966:) AMPc dependiente de

5 quinasa de proteína, subunidad gamma catalítica (PKAc-gamma); (967:) AMPc dependiente de 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 4A (DPDE2) (PDE46); (968:) AMPc dependiente de 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 4B (DPDE4) (PDE32); (969:) AMPc dependiente de 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 4C (DPDE1) (PDE21); (970:) específica de AMPc 3',5'-fosfatasa-fosfodiesterasa cíclica 4D (DPDE3) (PDE43); (971:) AMPc dependiente de 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 7B; (972:) AMPc dependiente de fosfodiesterasa 4D [Homo sapiens]; (973:) receptor cannabinoide 1 (CB1) (CB-R) (CANN6); (974:) receptor cannabinoide 2 (CB2) (CB2) (CX5); (975:) CAP10 46 kDa precursor de la proteína (proteína relativa a síndrome mielodisplásico); (976:) enzima de tapado 1 [Homo sapiens]; (977:) 1A enzima de tapado [Homo sapiens]; (978:) enzima de tapado 1 B [Homo sapiens]; (979:) carbamoilo-fosfato sintasa [amoniaco], precursor mitocondrial (Carbamoilo-fosfato sintetasa I) (CPSase I); (980:) carbamoilo-fosfato sintetasa 1, mitocondrial [Homo sapiens]; (981:) Carbamoilo-fosfato sintetasa 2, aspartato transcarbamilasa, anddihidrorotasa [Homo sapiens]; (982:) carbamoilfosfato sintetasa 2/aspartatotranscarbamilasa/dihidrorotasa [Homo sapiens]; (983:) hidratos de carbono (N-acetilglucosamina 6-O) sulfotransferasa 6 [Homosapiens]; (984:) hidratos de carbono (N-acetilglucosamina 6-O) sulfotransferasa 7 [Homo sapiens]; (985:) hidratos de carbono (N-acetilglucosamina-6-O) sulfotransferasa 2 [Homosapiens]; (986:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 10 (HNK-1 sulfotransferasa) (HNK1ST) (HNK1ST) (huHNK-1ST); (987:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 11 (condroitina 4-O-sulfotransferasa 1) (condroitina 4-sulfotransferasa 1) (C4ST) (C4ST-1) (C4S-1); (988:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 12 (condroitina 4-O-sulfotransferasa 2) (condroitina 4-sulfotransferasa 2) (C4ST2) (C4ST2) (sulfotransferasa Hlo); (989:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 13 (condroitina 4-O-sulfotransferasa 3) (condroitina 4-sulfotransferasa 3) (C4ST3) (C4ST3); (990:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 2 (N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 1) (GlcNAc6ST-1) (Gn6ST) (galactosa/N-acetilglucosamina/N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 2) (GST-2); (991:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 3 (condroitina 6-sulfotransferasa) (condroitina 6-O-sulfotransferasa 1) (C6ST-1) (C6ST) (galactosa/N-acetilglucosamina/N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 0) (GST -0); (992:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 4 (N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 2) (GlcNAc6ST-2) (células endoteliales altas N-acetilglucosamina 6-O-sulfotransferasa) (HECGlcNAc6ST) (L-selectina ligando sulfotransferasa) (LSST) (Galactosa/N-acetilglucosamina/N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 3) (GST-3); (993:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 7 (condroitina 6-sulfotransferasa 2) (C6ST-2) (N-acetilglucosamina 6-O-sulfotransferasa 1) (GlcNAc6ST-4) (galactosa/N-acetilglucosamina/N-acetilglucosamina6-O-sulfotransferasa 5) (GST-5); (994:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 8 (N-acetilgalactosamina-4-O-sulfotransferasa 1) (GalNAc-4-O-sulfotransferasa 1) (GalNAc-4-ST1) (GalNAc4ST-1); (995:) Hidratos de carbono sulfotransferasa 9 (N-acetilgalactosamina-4-O-sulfotransferasa 2) (GalNAc-4-O-sulfotransferasa 2) (GalNAc-4-ST2); (996:) Hidratos de carbono sulfotransferasa D4ST1 (dermatán 4-sulfotransferasa 1) (D4ST1) (hD4ST); (997:) anhidrasa carbónica 12 precursor (anhidrasa carbónica XII) (Hidratasa carbonada XII) (CA-XII) (Tumor antígeno HOM-RCC-3.1.3); (998:) anhidrasa carbónica 4 precursor (anhidrasa carbónica IV) (Hidratasa carbonada IV) (CA-IV); (999:) anhidrasa carbónica I (EC4.2.1.1) complejo con bicarbonato; (1000:) anhidrasa carbónica I [Homo sapiens]; (1001:) anhidrasa carbónica II [Homo sapiens]; (1002:) anhidrasa carbónica precursor IV [Homo sapiens]; (1003:) anhidrasa carbónica IX precursor [Homo sapiens]; (1004:) anhidrasa carbónica VIII [Homo sapiens]; (1005:) carbonilo reductasa 1 [Homo sapiens]; (1006:) carbonilo reductasa 3 [Homo sapiens]; (1007:) precursor de la lipasa de éster carboxilo [Homo sapiens]; (1008:) carboxilesterasa 1 isoforma a un precursor [Homo sapiens]; (1009:) carboxilesterasa 1 isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1010:) carboxilesterasa 1 isoforma c precursor [Homo sapiens]; (1011:) carboxilesterasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1012:) carboxilesterasa 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1013:) carboxilesterasa; (1014:) carboxipeptidasa A2 (pancreática) [Homo sapiens]; (1015:) carboxipeptidasa A4 preproteína [Homo sapiens]; (1016:) carboxipeptidasa A5 [Homo sapiens]; (Precursor 1017:) carboxipeptidasa B [Homo sapiens]; (1018 precursor:) carboxipeptidasa D (metalocarboxipeptidasa D) (gp180); (1019:) carboxipeptidasa precursor E [Homo sapiens]; (1020:) carboxipeptidasa precursor M (CPM); (1021:) carboxipeptidasa N, polipéptido 1, precursor de 50 kD [Homo sapiens]; (1022:) carboxipeptidasa Z isoforma 1 [Homo sapiens]; (1023:) carboxipeptidasa Z isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1024:) carboxipeptidasa Z isoforma 3 [Homo sapiens]; (1025:) carboxipeptidasa precursor Z (CPZ); (1026:) carnitina acetiltransferasa isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1027:) carnitina acetilo transferasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (1028:) carnitina acetiltransferasa isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (1029:) Carnitina O-acetiltransferasa (acetilasa Carnitina) (CAT) (carnitina acetiltransferasa) (CRAT); (1030:) Carnitina O-octanoiltransferasa [Homo sapiens]; (1031:) Carnitina O-palmitoiltransferasa I, isoforma a del hígado (CPT I) (CPTI- L) (carnitina palmitoiltransferasa 1A); (1032:) Carnitina palmitoiltransferasa 1A isoforma 1 [Homo sapiens]; (1033:) Carnitina palmitoiltransferasa 1A isoforma 2 [Homo sapiens]; (1034:) Carnitina palmitoiltransferasa 1 B isoforma a [Homo sapiens]; (1035:) Carnitina palmitoiltransferasa 1B isoforma b [Homo sapiens]; (1036:) "cartilago proteína capa intermedia 1 precursor (CILP-1) (cartilago proteína capa intermedia) [Contiene: Cartilago proteína capa intermedia 1 C1; Cartilago proteína capa intermedia 1 C2]."; (1037:) Cas-Br-M (murina) secuencia transformante retroviral ecotrópica [Homosapiens]; (1038:) caseína alfa s1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1039:) caseína alfa s1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1040:) beta caseína [Homo sapiens]; (1041:) cinasa caseína 1, gamma 1 [Homo sapiens]; (1042:) cinasa caseína 1, gamma 1 isoforma L [Homo sapiens]; (1043:) cinasa caseína 2, alfa primer polipéptido [Homo sapiens]; (1044:) cinasa caseína 2, polipéptido beta [Homo sapiens]; (1045:) caseína quinasa I isoforma delta (CKI-delta) (CKiD); (1046:) caseína quinasa II alfa 1 subunidad isoforma a [Homo sapiens]; (1047:) caseína quinasa II alfa 1 subunidad isoforma b [Homo sapiens]; (1048:) CASH alfa proteína [Homo sapiens]; (1049:) proteína CASP1 [Homo sapiens]; (1050:) proteína CASP10 [Homo sapiens]; (1051:) CASP12P1 [Homo sapiens]; (1052:) CASP2 [Homo sapiens]; (1053:) CASP8 y FADD regulador de la apoptosis [Homo sapiens]; (1054:) "CASP8 y FADD como precursor de regulador

de la apoptosis (proteína inhibidora celular FLICE) (c-FLIP) (proteína relacionada con caspasa-ocho) (Casper) (proteína reguladora de la apoptosis de la caspasa) (CLARP) (inductor de toxicidad relacionado con MACH) (MRIT) (caspasa homólogo) (CASH) (inhibidor de FLICE) (I-FLICE) (molécula antiapoptótica FADD 1) (FLAME-1) (Usurpina) [Contiene:) CASP8 y FADD apoptosis P43 regulador subunidad; CASP8 y FADD apoptosis regulador subunidad p12]."; (1055:) proteína CASP8 [Homo sapiens]; (1056:) caspasa 1 isoforma alfa precursor [Homo sapiens]; (1057:) caspasa 1 isoforma variante precursor alfa [Homo sapiens]; (1058:) caspasa 1 isoforma precursor beta [Homo sapiens]; (1059:) caspasa 1 isoforma delta [Homo sapiens]; (1060:) caspasa 1 isoforma epsilon [Homo sapiens]; (1061:) caspasa 1 isoforma precursor gamma [Homo sapiens]; (1062:) caspasa 1, peptidasa cisteína relacionada con la apoptosis (interleucina 1, beta, convertasa) [Homo sapiens]; (1063:) caspasa 10 [Homo sapiens]; (1064:) caspasa 10 isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (1065:) caspasa 10 isoforma b preproteína [Homo sapiens]; (1066:) caspasa 10 isoforma d preproteína [Homo sapiens]; (1067:) caspasa 10, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1068:) caspasa 14 precursor [Homo sapiens]; (1069:) caspasa 14, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1070:) caspasa 2 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (1071:) caspasa 2 isoforma 2 precursor variante [Homo sapiens]; (1072:) caspasa 2 isoforma 3 [Homo sapiens]; (1073:) caspasa 2, peptidasa cisteína relacionada con la apoptosis (célula precursora neural expresada, desarrollo reducido regulado 2) [Homo sapiens]; (1074:) caspasa 2, apoptosis relacionada con proteasa de cisteína (célula precursora neural expresada, regulado hacia abajo 2) [Homo sapiens]; (1075:) caspasa 3 preproteína [Homo sapiens]; (1076:) caspasa 3, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1077:) caspasa 3, relacionada con la apoptosis cisteína proteasa [Homo sapiens]; (1078:) caspasa 4 isoforma precursor alfa [Homo sapiens]; (1079:) caspasa 4 isoforma delta [Homo sapiens]; (1080:) caspasa 4 isoforma precursor gamma [Homo sapiens]; (1081:) caspasa 4, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1082:) caspasa 5 precursor [Homo sapiens]; (1083:) caspasa 5, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1084:) caspasa 6 isoforma alfa preproteína [Homo sapiens]; (1085:) caspasa 6 isoforma beta [Homo sapiens]; (1086:) caspasa 6, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1087:) caspasa 6, relacionada con la apoptosis cisteína proteasa [Homo sapiens]; (1088:) caspasa 7 isoforma alfa [Homo sapiens]; (1089:) caspasa 7 isoforma alfa precursor [Homo sapiens]; (1090:) caspasa 7 isoforma beta [Homo sapiens]; (1091:) caspasa 7 isoforma delta [Homo sapiens]; (1092:) caspasa 7, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1093:) caspasa 7, apoptosis cisteína relacionada con proteasa [Homo sapiens]; (1094:) caspasa 8 isoforma a [Homo sapiens]; (1095:) caspasa 8 isoforma precursor b [Homo sapiens]; (1096:) caspasa 8 isoforma c [Homo sapiens]; (1097:) caspasa 8 isoforma E [Homo sapiens]; (1098:) caspasa 8, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1099:) caspasa 9 isoforma alfa preproteína [Homo sapiens]; (1100:) caspasa 9 isoforma a variante alfa preproteína [Homo sapiens]; (1101:) caspasa 9 isoforma beta preproteína [Homo sapiens]; (1102:) caspasa 9 isoforma corta [Homo sapiens]; (1103:) caspasa 9, relacionada con la apoptosis cisteína peptidasa [Homo sapiens]; (1104:) caspasa 9, relacionada con la apoptosis cisteína proteasa [Homo sapiens]; (1105:) caspasa-1 inhibidor dominante negativo pseudo-ICE isoforma 1 [Homosapiens]; (1106:) caspasa-1 inhibidor dominante negativo de pseudo-ICE isoforma 2 [Homosapiens]; (1107:) caspasa-1 isoforma precursor zeta [Homo sapiens]; (1108:) "caspasa-1 precursor (CASP-1) (interleucina-1 beta convertasa) (IL-1BC) (enzima convertidora IL-1 beta) (ICE) (enzima convertidora interleucina-1 beta) (p45) [Contiene:) caspasa-1 P20 subunidad; caspasa-1 p10 subunidad]."; (1109:) "caspasa-10 precursor (CASP-10) (proteasa apoptótica ICE 4) (apoptótica proteasa Mch- 4) (dominio de muerte asociado a Fas proteína interleucina-1 B-enzima convertidora 2) (FLICE2) [Contiene:) caspasa 10 subunidad P23/17; caspasa-10 subunidad p12]."; (1110:) caspasa-10/d [Homo sapiens]; (1111:) caspasa-10 bis [Homo sapiens]; (1112:) caspasa-10b [Homo sapiens]; (1113:) "caspasa-14 precursor (CASP-14) [Contiene:) caspasa 14 subunidad 1; caspasa-14 subunidad 2]."; (1114:) "caspasa-2 precursor (CASP-2) (ICH-1 proteasa) (ICH-1 L/1S) [Contiene:) caspasa-2 p18 subunidad; caspasa-2 p13 subunidad p12; caspasa-2 subunidad]."; (1115:) caspasa-3 [Homo sapiens]; (1116:) "caspasa-3 precursor (CASP-3) (Apopain) (cisteína proteasa CPP32) (proteína Yama) (CPP32) (actividad de escisión SREBP 1) (SCA-1) [Contiene:) caspasa-3 p17 subunidad; caspasa-3 subunidad p12]."; (1117:) "caspasa-4 precursor (CASP-4) (ICH-2 proteasa) (TX proteasa) (ICE (rel)-II) [Contiene:) caspasa-4 subunidad 1; caspasa-4 subunidad 2]."; (1118:) "caspasa-5 precursor (CASP-5) (ICH-3 proteasa) (proteasa TY) (ICE (rel)-III) [Contiene:) caspasa-5 subunidad P20; caspasa-5 subunidad p10]."; (1119:) caspasa-5/b [Homo sapiens]; (1120:) caspasa-5/f [Homo sapiens]; (1121:) "caspasa-6 precursor (CASP-6) (proteasa apoptótica Mch-2) [Contiene:) caspasa-6 subunidad p18; caspasa 6 subunidad p11]."; (1122:) "caspasa-7 precursor (CASP-7) (proteasa apoptótica ICE 3) (ICE-LAP3) (apoptótica proteasa Mch-3) (CMH-1) [Contiene:) P20 caspasa-7 subunidad; caspasa p11 7 subunidad]."; (1123:) caspasa-8 [Homo sapiens]; (1124:) "caspasa-8 precursor (CASP-8) (proteasa apoptótica ICE 5) (CED-3 homólogo asociado a MORT1) (MACH) (FADD-homólogo ICE/CED-3-proteasa) (ICE de tipo FADD) (FLICE) (Cisteína apoptótica proteasa) (apoptótica proteasa Mch-5) (CAP4) [contiene:) caspasa-8 p18 subunidad; caspasa-8 subunidad p10]."; (1125:) caspasa-8L [Homo sapiens]; (1126:) caspasa-9 [Homo sapiens]; (1127:) caspasa-9 beta [Homo sapiens]; (1128:) "caspasa-9 precursor (CASP-9) (proteasa apoptótica ICE 6) (ICE-LAP6) (apoptótica proteasa Mch-6) (factor de activación de proteasa apoptótica 3) (Apaf-3) [Contiene:) Caspasa-9 subunidad p35; caspasa-9 subunidad p10]."; (1129:) caspasa-9S precursor [Homo sapiens]; (1130:) apoptosis caspasa Proteína reguladora [Homo sapiens]; (1131:) Casper [Homo sapiens]; (1132:) catalasa [Homo sapiens]; (1133:) catecol-O-metiltransferasa; (1134:) catecol-O-metiltransferasa isoforma MB-COMT [Homo sapiens]; (1135:) catecol-O-metiltransferasa isoforma S-COMT [Homo sapiens]; (1136:) catenina (proteína asociada a cadherina), beta 1, 88 kDa [Homosapiens]; (1137:) catepsina B preproteína [Homo sapiens]; (1138:) catepsina C isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (1139:) catepsina C isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1140:)

cathepsina D preproteína [Homo sapiens]; (1141:) cathepsina E precursor; (1142:) cathepsina F precursor (CATSF); (1143:) cathepsina G preproteína [Homo sapiens]; (1144:) cathepsina H isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (1145:) cathepsina H isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1146:) cathepsina K preproteína [Homo sapiens]; (1147:) cathepsina L preproteína [Homo sapiens]; (1148:) cathepsina L2 precursor (cathepsina V) (cathepsina U); (1149:) cathepsina O [Homo sapiens]; (1150:) cathepsina O precursor; (1151:) cathepsina O preproteína [Homo sapiens]; (1152:) cathepsina S [Homo sapiens]; (1153:) cathepsina S preproteína [Homo sapiens]; (1154:) precursor receptor de manosa-6-fosfato dependiente de cationes (CD Man-6-preceptor) (CD-MPR) (46 kDa manosa receptor 6-fosfato) (MPR 46); (1155:) manosa-6-precursor del receptor de fosfato dependiente de cationes [Homosapiens]; (1156:) manosa-6-fosfato receptor precursor independiente de cationes (CIMan-6-P receptor) (CI-MPR) (M6PR) (factor de crecimiento similar a insulina 2receptor) (receptor del factor de crecimiento similar a insulina II) (IGF-IIreceptor) (M6P/IGF2 receptor) (M6P/IGF2R) (300 kDa receptor manosa6-fosfato) (MPR 300) (MPR300) (antígeno Cd222); (1157:) caveolina 1 [Homo sapiens]; (1158:) proteína CBS [Homo sapiens]; (1159:) CC receptor tipo quimiocina 1 (CC CKR-1) (CC-CKR-1) (CCR1) (CCR1) (macrófagos proteína inflamatoria receptor 1-alfa) (MIP-1 alfa-R) (RANTES R) (HM145) (receptor LD78) (antígeno Cd191); (1160:) CC receptor tipo quimiocina 10 (CC CKR-10) (CC-CKR-10) (CCR-10) (G-proteína del receptor 2 acoplado); (1161:) CC receptor tipo quimiocina 11 (CC CKR-11) (CC-CKR-11) (CCR-11) (quimioquinas CC similar al receptor 1) (CCRL1) (CCX CKR); (1162:) CC receptor tipo quimiocina 2 (CC CKR-2) (CC-CKR-2) (CCR2) (CCR2) (proteína quimioatrayente de monocitos 1 receptor) (MCP-1-R) (CD192antígeno); (1163:) CC receptor tipo quimiocina 3 (CC CKR3) (CC-CKR3) (CCR3) (CCR3) (CKR3) (receptor de eotaxina eosinófila) (antígeno Cd193); (1164:) CC receptor tipo quimiocina 4 (CC CKR- 4) (CC-CKR-4) (CCR4) (CCR4) (K5-5); (1165:) CC receptor tipo quimiocina 5 (CC CKR-5) (CC-CKR-5) (CCR5) (CCR5) (VIH-1 correceptor de fusión) (CHEMR13) (antígeno Cd195); (1166:) CC receptor tipo quimiocina 6 (CC CKR-6) (CC-CKR-6) (CCR-6) (LARC receptor) (GPRCY4) (GPRCY4) (receptor de quimiocina 3) (CKR-L3) (DRY6) (G-proteína del receptor 29 acoplado) (antígeno Cd196); (1167:) CC receptor tipo quimiocina 7 precursor (CC CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (MIP-3 receptor beta) (EBV inducida por la G-proteína receptor acoplado 1) (EBI1) (BLR2) (CD197 antígeno) (CDw197); (1168:) CC receptor tipo quimiocina 8 (CC CKR-8) (CC-CKR-8) (CCR-8) (GPRCY6) (GPRCY6) (receptor de quimiocina 1) (CKR-L1) (TER1) (CMKBRL2) (receptor de quimiocina CC CHEMR1) (antígeno Cdw198); (1169:) CC receptor tipo quimiocina 9 (CC CKR-9) (CC-CKR-9) (CCR-9) (GPR-9-6) (G-receptor acoplado a proteína 28) (antígeno Cdw199); (1170:) quimioquina CC similar al receptor 2 (putativos MCP-1 del receptor de quimioquina) (receptor de quimiocina de CCR11) (receptor de quimiocina de X); (1171:) CCR4-NOT complejo de transcripción, la subunidad 4 isoforma a [Homo sapiens]; (1172:) CCR4-NOT complejo de transcripción, la subunidad 4 isoforma b [Homo sapiens]; (1173:) precursor antígeno Cd160 (BY55 receptor de las células asesinas naturales); (1174:) Cd180 precursor antígeno (linfocitos antígeno 64) (proteína radioprotectiva 105 kDa); (1175 antígeno:) Cd200 isoforma a un precursor [Homo sapiens]; (1176:) Cd200 isoforma antígeno b [Homo sapiens]; (1177:) antígeno Cd209 (no integrina 1 ICAM-3 dendrítica específica de la célula) (DC-SIGN1) (DC-SIGN) (tipo C dominio de lectina de la familia 4 miembro L); (1178:) precursor antígeno Cd226 (DNAX molécula accesoria 1) (DNAM-1); (Proteína asociada a Cd2 1179:) (ligando Cas con múltiples dominios SH3) (adaptador de proteína CMS); (1180:) antígeno Cd38 [Homo sapiens]; (1181:) Cd40 antígeno isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1182:) Cd40 antígeno isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1183:) precursor antígeno Cd44 (fagocítica glicoproteína I) (PGP-1) (HUTCH-I) (matriz extracelular del receptor-III) (ECMR-III) (GP90limfocito receptor de homing/adhesión) (antígeno Hermes) (receptor de hialuronato) (heparán proteoglicano sulfato) (Epican) (CDw44); (1184:) antígeno Cd53 [Homo sapiens]; (1185:) Cd63 antígeno isoforma a [Homo sapiens]; (1186:) Cd63 isoforma antígeno B [Homo sapiens]; (1187:) precursor antígeno Cd97 (antígeno leucocitario Cd97); (1188:) homólogo CdC16 [Homo sapiens]; (1189:) CdC26 subunidad de promoción de complejos anafase [Homo sapiens]; (1190:) Cdc34 [Homo sapiens]; (1191:) Sustrato enzimático Cdk5 y Abl 1 [Homo sapiens]; (1192:) Sustrato enzimático Cdk5 y Abl 2 [Homo sapiens]; (1193:) Sustrato enzimático Cdk5 y ABL1 1 (interactor con Cdk3 1) (Ik3-1); (1194:) Sustrato enzimático Cdk5 y ABL1 2 (interactor con la Cdk3 2) (Ik3-2); (1195:) CdP-diacilglicerol - inositol 3-fosfatidiltransferasa (sintasa fosfatidilinositol) (PtdIns sintasa) (PI sintasa); (1196:) Proteína de control de división celular 2 homólogo (P34 quinasa de proteína) (quinasa dependiente de ciclina 1) (CDK1); (1197:) División celular de proteína de control 42 precursor homólogo (proteína vinculante G25KGTP); (1198:) ciclo de división celular 2 proteína isoforma 1 [Homo sapiens]; (1199:) ciclo de división celular proteína 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1200:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma 1 [Homosapiens]; (1201:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma 2 [Homosapiens]; (1202:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma 3 [Homosapiens]; (1203:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma 4 [Homosapiens]; (1204:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma A5 [Homosapiens]; (1205:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma A6 [Homosapiens]; (1206:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma A8 [Homosapiens]; (1207:) ciclo de división celular 2 1 (proteínas PITSLRE) isoforma a 9 [Homosapiens]; (1208:) Ciclo de división celular 34 [Homo sapiens]; (1209:) ciclo de división celular 34 de homólogos (S. cerevisiae) [Homo sapiens]; (1210:) Proteína del ciclo de división celular 23 [Homo sapiens]; (1211:) Proteína del ciclo de división celular 27 [Homo sapiens]; (1212:) Proteína de división celular de quinasa 2 (Proteína p33 quinasa); (1213:) Proteína de división celular de quinasa 4 (quinasa dependiente de ciclina 4) (PSK-J3); (1214:) Proteína de división celular de quinasa 7 (quinasa activadora de Cdk) (CAK) (TFIIH complejo de factor basal de transcripción subunidad de quinasa) (39 kDa proteína quinasa) (P39 MO15) (STK1) (CAK1); (1215:) superficie de la célula precursora del receptor de glicoproteína OX2 (CD200 superficie celular receptor de glicoproteína); (1216:) Centaurina-gamma 1 (ARF-GAP con la unión GTP-proteína, repetición anquirina y pleckstrina dominios de homología 2) (AGAP-2)

(fosfatidilinositol-3-quinasa potenciador) (PIKE) (unión a GTP y proteína activadora de GT-Pasa 2) (GGAP2); (1217:) Centaurina-gamma 2 (ARF-GAP con GTP-Proteína de unión-como, repita anquirinaa- y dominios de homología pleckstrin 1) (AGAP-1) (GTP-Proteína de unión 1 y activación de GTPasa) (GGAP1); (1218:) Centaurina-gamma 3 (ARF-GAP con GTP-Proteína de unión, repetición de anquirina y pleckstrina homología dominios 3) (AGAP-3) (MR1-proteína de interacción) (MRIP-1) (GTPasa asociada a CRAM) (CRAG); (1219:) Proteína CGI-02 [Homo sapiens]; (1220:) CGI-11 Proteína [Homo sapiens]; (1221:) CGI-76 Proteína [Homo sapiens]; (1222:) cGMP dependiente de quinasa de Proteína 1, alfa isozima (CGK 1 alfa) (cGKI-alfa); (1223:) GMPc dependiente de quinasa de proteína 1, isozima beta (CGK 1 beta) (cGKI-beta); (1224:) GMPc dependiente de quinasa de Proteína 2 (CGK 2) (cGKII) (quinasa de proteína dependiente de IlcGMP); (1225:) 3',5'-fosfodiesterasa cíclica A inhibida por GMPc (fosfodiesterasa cíclica A inhibida por GMP) (CGI-PDE A); (1226:) Fosfodiesterasa cíclica B inhibida por GMPc (fosfodiesterasa cíclica B inhibida por GMPc) (CGI-PDE B) (CGIPDE1) (CGIP1); (1227:) 3',5'-fosfodiesterasa cíclica dependiente de GMPc (CGB- PDE) (fosfodiesterasa de unión a GMPc dependiente de GMPc); (1228:) Proteína CHCHD2 [Homo sapiens]; (1229:) Proteína CHCHD4 [Homo sapiens]; (1230:) quimiocina (C-C motivo) ligando 14 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1231:) quimiocina (C-C motivo) ligando 14 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1232:) quimiocina (C-C motivo) ligando 7 precursor [Homo sapiens]; (1233:) quimiocina (C-C motivo) receptor 2 isoforma A [Homo sapiens]; (1234:) quimiocina (C-C motivo) receptor 2 isoforma b [Homo sapiens]; (1235:) quimiocina (C-X3-C motivo) ligando 1 [Homo sapiens]; (1236:) quimiocina (C-X-C motivo) ligando 12 (factor derivado de células del estroma 1) isoforma alfa [Homo sapiens]; (1237:) quimiocina (C-X-C motivo) ligando 12 (factor derivado de células del estroma 1) isoforma beta [Homo sapiens]; (1238:) quimiocina (C-X-C motivo) ligando 12 (factor derivado de células del estroma 1) isoforma gamma [Homo sapiens]; (1239:) Receptor de quimiocina de tipo 1 (G-receptor acoplado a proteína DEZ) (G-receptor acoplado a proteína ChemR23); (1240:) Quimiocina 2 (G-receptor acoplado a proteína similar al receptor 30) (receptor relacionado a IL8-DRY12) (receptor acoplado a proteína-G endotelial inducida por flujo) (FEG-1) (GPCR-BR); (1241:) Quimiocina XC receptor 1 (XC receptor de quimiocina 1) (receptor de limfotactina) (receptor 5 acoplado a proteína G); (1242:) proteína de unión a quimiocina 2 (proteína de unión a quimiocina D6) (C-C quimiocina D6 receptor) (receptor de quimiocina de CCR-9) (Receptor de quimiocina CCR-10); (1243:) quitotriosidasa [Homo sapiens]; (1244:) precursor quitotriosidasa [Homo sapiens]; (1245:) quitotriosidasa-1 precursor (quitinasa-1); (1246:) cloruro de canal 6 isoforma CIC-6a [Homo sapiens]; (1247:) cloruro de canal 6 isoforma CIC-6b [Homo sapiens]; (1248:) cloruro de canal 6 isoforma CIC-6c [Homo sapiens]; (1249:) cloruro de canal 6 isoforma CIC-6d [Homo sapiens]; (1250:) colecistoquinina A receptor [Homo sapiens]; (1251:) preproteína de colecistoquinina [Homo sapiens]; (1252:) colecistoquinina A receptor (receptor CCK-A) (CCK-AR) (colecistoquinina-1 receptor) (CCK1-R); (1253:) colesterol 25-hidroxilasa [Homo sapiens]; (1254:) Enzima de escisión de cadena lateral de colesterol P450scc (CE 1.14.15.67); (1255:) acetiltransferasa de colina [Homo sapiens]; (1256:) acetiltransferasa de colina isoforma 1 [Homo sapiens]; (1257:) acetiltransferasa de colina isoforma 2 [Homo sapiens]; (1258:) colina quinasa alfa isoforma a [Homo sapiens]; (1259:) colina quinasa alfa isoforma b [Homo sapiens]; (1260:) Colina O-acetiltransferasa (CHOACTase) (colina acetilasa) (ChAT); (1261:) fosfotransferasa de colina 1 [Homo sapiens]; (1262:) quinasa de colina/etanolamina isoforma a [Homo sapiens]; (1263:) quinasa de colina/etanolamina isoforma b [Homo sapiens]; (1264:) citidililtransferasa de colina-fosfato A (fosforilocolinatransferasa A) (CTP: fosfocolina citidililtransferasa A) (CT A) (CCT A) (CCT-alfa); (1265:) colinafosfotransferasa [Homo sapiens]; (1266:) receptor colinérgico, nicotínico, alfa 4 subunidad precursor [Homosapiens]; (1267:) precursor de colinasterasa (acilhidrolasa de acilcolina) (Colinaesterasa II) (esterasa de butirilcolina) (seudocolinasterasa); (1268:) beta1,4 condroitina N-acetilgalactosaminiltransferasa [Homosapiens]; (1269:) beta1,4 condroitina N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 [Homosapiens]; (1270:) Condroitina beta-1,4-N-acetilgalactosaminiltransferasa 1 (beta4GalNAcT-1); (1271:) condroitina beta-1,4-N-acetilgalactosaminiltransferasa-2 (GalNAcT-2) (beta4GalNAcT-2); (1272:) condroitina proteoglicano sulfato 2 (versicano) [Homo sapiens]; (1273:) sulfato de condroitina sintasa 3 [Homo sapiens]; (1274:) cromatina especifica factor de elongación de la transcripción subunidad grande [Homo sapiens]; (1275:) quimasa 1, preproteína de mástil celular [Homo sapiens]; (1276:) precursor quimasa (proteasa de mástil celular I); (1277:) quimotripsina [Homo sapiens]; (1278:) quimotripsina de serina proteinasa (LCLP); (1279:) ciliar precursor alfa del receptor del factor neurotrófico (CNTFR alfa); (1280:) precursor citrato sintasa, isoforma a [Homo sapiens]; (1281:) precursor citrato sintasa, isoforma b [Homo sapiens]; (1282:) clase B proteína básica hélice-bucle-hélice 2 (bHLHB2) (expresados diferencialmente en proteínas de condrocitos 1) (DEC1) (Proteína potenciadora de escisión y relacionada con pelo 2) (SHARP-2) (estimulada con ácido retinoico 13); (1283:) clase I dehidrogenasa de alcohol, subunidad alfa [Homo sapiens]; (1284:) clase alcohol deshidrogenasa I, subunidad gamma [Homo sapiens]; (1285:) clase II alcohol deshidrogenasa 4 pi subunidad [Homo sapiens]; (1286:) clase III alcohol deshidrogenasa 5 subunidad chi [Homo sapiens]; (1287:) clase IV alcohol deshidrogenasa 7 mu o sigma subunidad [Homosapiens]; (1288:) clase IV alcohol deshidrogenasa, sigma sigma-ADH; (1289:) cadena pesada clatrina 1 [Homo sapiens]; (1290:) CLCN6 [Homo sapiens]; (1291:) CMH-1; (1292:) CMP-N-acetilneuraminato-beta-galactosamida-alfa-2,6-sialiltransferasa (Beta-galactósido alfa-2,6-sialiltransferasa) (Alfa 2,6-ST) (sialiltransferasa 1) (ST6Gal I) (B-célula antígenoCD75); (1293:) precursor antígeno CMRF35-H (CMRF35-H9) (CMRF35-H9) (CD300antígeno) (Proteína del receptor inhibidor de 60) (IRp60) (IRC1/irc2) (receptor inhibitorio NK); (1294:) CMRF35-molécula 1 precursor (CLM-1) (receptor inmune expresado en células mieloides proteína 1) (IREM-1) (inmunoglobulina superfamilia miembro 13) (receptor inhibidor NK) (CD300 antígeno como familia miembro F) (IgSF13); (1295:) proteína de unión a c-myc [Homo sapiens]; (1296:) coactivador asociado a arginina metiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (1297:) coactosina 1 [Homo sapiens]; (1298:) factor de coagulación II (trombina) similar al receptor 1

precursor [Homo sapiens]; (1299:) factor de coagulación precursor II [Homo sapiens]; (1300:) factor de coagulación precursor III [Homo sapiens]; (1301:) factor de coagulación IX [Homo sapiens]; (1302:) factor de coagulación V precursor [Homo sapiens]; (1303:) factor de coagulación VII isoforma a precursor [Homo sapiens]; (1304:) factor de coagulación VII isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1305:) factor de coagulación VIII isoforma a precursor [Homo sapiens]; (1306:) factor de coagulación VIII isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1307:) factor de coagulación X preproteína [Homo sapiens]; (1308:) factor de coagulación XIII A1 precursor subunidad [Homo sapiens]; (1309:) factor de coagulación precursor XIII subunidad B [Homo sapiens]; (1310:) Proteína COASY [Homo sapiens]; (1311:) Coenzima A sintasa [Homo sapiens]; (1312:) coenzima A sintasa isoforma a [Homo sapiens]; (1313:) coenzima A sintasa isoforma b [Homo sapiens]; (1314:) Cofactor requerido para activación transcripcional Sp1 subunidad 9 (coactivador transcripcional CRSP33) (ARN mediador de regulación transcripcional de polimerasa subunidad 7 homólogo) (hMED7) (Cofactor activado-reclutado 34 componente kDa) (ARC34); (1315:) Proteína de ATPasa nuclear de interacción de coilina [Homo sapiens]; (1316:) Proteína de ATPasa nuclear de interacción de coilina [Homo sapiens]; (1317:) Precursor de colipasa; (1318:) factor estimulante de colonias 3 isoforma a precursor [Homo sapiens]; (1319:) factor estimulante de colonias 3 isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1320:) factor estimulante de colonias 3 isoforma c [Homo sapiens]; (Factor de 1,321:) estimulante de colonias; (1322:) complemento C1 forma activada r; (1323:) "precursor del complemento C1r subcomponente (Componente de complemento 1, rsubcomponente) [Contiene:] complemento C1r subcomponente cadena pesada; cadena ligera r subcomponente del complemento C1]."; (1324:) componente del complemento 1, s subcomponente [Homo sapiens]; (1325:) componente de complemento precursor 3 [Homo sapiens]; (1326:) componente de complemento 6 precursor [Homo sapiens]; (1327:) componente de complemento precursor del receptor de C1q (Complemento 1q componente subcomponente receptor 1) (C1qR) (C1qRp) (C1qR(p)) (C1q/MBL/SPAreceptor) (antígeno Cd93) (CDw93); (1328:) factor del complemento D preproteína [Homo sapiens]; (1329:) complemento del receptor de tipo 1 precursor (receptor C3b/C4b) (CD35antígeno); (1330:) complemento del receptor de tipo 2 precursor (Cr2) (Complemento C3dreceptor) (receptor del virus de Epstein-Barr) (receptor EBV) (antígeno Cd21); (1331:) cobre monooxidasa de amina; (1332:) coproporfirinógeno oxidasa [Homo sapiens]; (1333:) núcleo 2beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa 3 [Homo sapiens]; (1334:) corina [Homo sapiens]; (1335:) Corticosteroide 11-beta-deshidrogenasa isoenzima 1 (11-DH) (11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1) (11-beta-HSD1); (1336:) Corticosteroide 11-beta-deshidrogenasa isoenzima 2 (11-DH2) (11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2) (11-beta-HSD2) (NAD-deshidrogenasa dependiente de 11-beta-hidroxiesteroide); (1337:) receptor del factor liberador de corticotropina 1 precursor (CRF-R) (CRF1) (hormona liberadora de corticotropina receptor 1) (CRH-R1); (1338:) corticotropina receptor del factor liberador 2 precursor (CRF-R 2) (CRF2) (hormona liberadora de corticotropina receptor 2) (CRH-R2); (1339:) COUP factor de transcripción 1 (COUP-TF1) (COUP-TF I) (V-ERBA-Proteína relacionada con EAR-3); (1340:) COUP factor de transcripción 2 (COUP-TF2) (COUP-TF II) (Apolipoproteína I Proteína reguladora 1) (ARP-1); (1341:) COX11 homólogo [Homo sapiens]; (1342:) Coxsackievirus y precursor del receptor de adenovirus (receptor CoxsackievirusB-adenovirus) (hCAR) (Proteína de unión CVB3) (HCVADR); (1343:) Proteína CPA4 [Homo sapiens]; (1344:) Proteína C-reactiva, relacionada con pentraxina [Homo sapiens]; (1345:) Proteína de unión a CREB [Homo sapiens]; (1346:) CRSP subunidad complejo 2 (cofactor requerido para activación transcripcional Sp1 subunidad 2) (coactivador transcripcional CRSP150) (Vitamina D3 complejo de proteína de interacción de receptor componente 150 kDa) (DRIP150) (complejo de proteínas asociado receptor hormonal de tiroides 170kDa componente) (Trap170) (cofactor activador-reclutado 150 kDacomponente) (ARC150); (1347:) CRSP subunidad complejo 3 (cofactor requerido para la subunidad activación transcripcional Sp1 3) (coactivador transcripcional CRSP130) (Vitamina D3 complejo de proteína de interacción con receptor componente 130 kDa) (DRIP130) (cofactor reclutado por activador 130 componente kDa) (ARC130); (1348:) CRSP subunidad complejo 6 (cofactor requerido para la subunidad activación transcripcional Sp1 6) (coactivador transcripcional CRSP77) (VitaminD3 complejo de proteína de interacción de receptor 80 kDa componente) (DRIP80) (complejo de proteína asociada al receptor de hormona tiroides 80 kDacomponente) (Trap80) (cofactor 77 componente activador-reclutado kDa) (ARC77); (1349:) CRSP subunidad complejo 7 (cofactor requerido para la subunidad activación transcripcional Sp1 7) (coactivador transcripcional CRSP70) (cofactor reclutado por activador 70 componente kDa) (ARC70); (1350:) cristalina, alfa A [Homo sapiens]; (1351:) cristalina, alfa B [Homo sapiens]; (1352:) cristalina, beta A2 [Homo sapiens]; (1353:) cristalina, beta A3 [Homo sapiens]; (1354:) cristalina, beta A4 [Homo sapiens]; (1355:) cristalina, beta B1 [Homo sapiens]; (1356:) cristalina, beta B2 [Homo sapiens]; (1357:) cristalina, beta B3 [Homo sapiens]; (1358:) cristalina, gamma A [Homo sapiens]; (1359:) cristalina, gamma B [Homo sapiens]; (1360:) cristalina, gamma C [Homo sapiens]; (1361:) cristalina, gamma D [Homo sapiens]; (1362:) cristalina, gamma S [Homo sapiens]; (1363:) cristalina, mu isoforma 1 [Homo sapiens]; (1364:) cristalina, mu isoforma 2 [Homo sapiens]; (1365:) cristalina, zeta [Homo sapiens]; (1366:) c-src quinasa de tirosina [Homo sapiens]; (1367:) CTP sintasa [Homo sapiens]; (1368:) CTP sintasa 1 (UTP - amoniaco ligasa 1) (CTP sintetasa 1); (1369:) CTP sintasa 2 (UTP - amoniaco ligasa 2) (CTP sintetasa 2); (1370:) C de tipo familiar dominio de lectina 4 miembro F (lectina de tipo C superfamilia miembro 13) (lectina de tipo C 13); (1371:) de tipo C de la familia de dominio lectina 4 miembro M (CD209 antígeno proteína 1) (células específicas dendríticas de ICAM-3 no integrina 2) (DC-SIGN2) (Proteína relacionada con DC-SIGN) (DC-SIGNR) (no integrina ICAM-3 hígado/ganglio linfático específico) (L-SIGN) (CD299antígeno); (1372:) familia de tipo C de dominio lectina 9 miembro de A; (1373:) precursor cubilina (receptor intrínseco del factor cobalamina) (receptor de factor intrínseco B12-vitamina) (460 receptor kDa) (receptor del factor intrínseco intestinal); (1374:) culina-1 (CUL-1); (1375:) culina-2 (cul-2); (1376:) culina-5 (CUL-5) (receptor movilizador de calcio activado por vasopresina) (VACM-1); (1377:) CX3C receptor de quimiocina 1

(C-X3-C CKR-1) (CX3CR1) (Receptor fractalquina) (G-receptor acoplado a proteína 13) (V28) (receptor quimioquina beta 1) (CMK-BRL-1) (CMKBLR1); (1378:) CXC receptor de quimioquina tipo 3 (CXC-R3) (CXCR-3) (Proteína inducible por interferon por receptor 10) (IP-10 receptor) ((receptor acoplado a G-proteína CKR-L2) (antígeno Cd183) 9); (1379:) CXC tipo receptor de quimioquina 4 (CXC-R4) (CXCR-4) (derivado de célula estromal factor 1 receptor) (SDF-1 receptor) (fusina) (receptor de dominios de siete transmembranas derivadas de leucocitos) (LESTR) (IcR1) (FB22) (NPIRL) (HM89) (antígeno Cd184); (1380:) CXC tipo receptor de quimioquina 5 (CXC-R5) (CXCR-5) (Burkitt linfoma receptor 1) (receptor de monocitos derivados 15) (MDR-15) (CD185antígeno); (1381:) CXC tipo receptor de quimioquina 6 (CXC-R6) (CXCR-6) (receptor bonzo acoplado por proteína G) (receptor acoplado a STRL33 de proteína G) (CD186antígeno) (CDw186); (1382:) CXC tipo receptor de quimioquina 7 (CXC-R7) (CXCR-7) (homólogo acoplado por G-proteína RDC1 receptor) (RDC1) (Quimioquina huérfano receptor 1) (G-proteína del receptor 159 acoplado); (1383:) ciclina D1 [Homo sapiens]; (1384:) quinasa dependiente de ciclina 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1385:) quinasa dependiente de ciclina 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1386:) quinasa dependiente de ciclina inhibidor 1 B [Homo sapiens]; (1387:) quinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A isoforma 1 [Homo sapiens]; (1388:) quinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A isoforma 3 [Homo sapiens]; (1389:) quinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A isoforma 4 [Homo sapiens]; (1390:) quinasa dependiente de ciclina inhibidor 2A, isoforma 4 (p14ARF) (p19ARF); (1391:) quinasa dependiente de ciclina 5 (quinasa de serina/treonina-proteína 9); (1392:) Proteína portadora de ubiquitina de ciclina selectiva [Homo sapiens]; (1393:) cistationasa (cistationina gamma-liasa) [Homo sapiens]; (1394:) cistationasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (1395:) cistationasa isoforma 1 variante [Homo sapiens]; (1396:) cistationasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (1397:) cistationina sintasa B [Homo sapiens]; (1398:) cistationina beta-sintasa (sulfhidrasa de serina) (Beta-tionasa); (1399:) cistationina beta-sintasa isoforma mayor [Homo sapiens]; (1400:) cistationina beta-sintasa; (1401:) cistationina gamma-liasa (Gamma-cistationasa); (1402:) "cistationina gamma-liasa; cistationasa [Homo sapiens]."; (1403:) cistationina-beta-sintasa [Homo sapiens]; (1404:) Cistatina C precursor (neuroendocrino polipéptido básico) (Gamma-trace) (post-gamma-globulina); (1405:) "cisteína beta conjugada liasa; citoplásmica (glutamina transaminasaK, kyneurenina aminotransferasa) [Homo sapiens]."; (1406:) cisteína desulfurasa [Homo sapiens]; (1407:) cisteína desulfurasa, precursor mitocondrial; (1408:) cisteína dioxigenasa [Homo sapiens]; (1409:) cisteína proteasa ATG4A (Proteína relacionada con autofagia 4 homólogo A) (hAPG4A) (Autofagina-2) (cisteína endopeptidasa relacionada con autofagia 2) (cisteína endopeptidasa AUT 2); (1410:) cisteína ATG4B proteasa (Proteína relacionada con autofagia 4 homólogo B) (hAPG4B) (Autofagina-1) (cisteína endopeptidasa relacionada con autofagia 1) (AUT 1 cisteína endopeptidasa); (1411:) cisteína ATG4C proteasa (proteína relacionada con autofagia 4 homólogo C) (Autofagina-3) (cisteína endopeptidasa relacionada autofagia 3) (AUT 3 cisteína endopeptidasa); (1412:) cisteína ATG4D proteasa (Proteína relacionada con autofagia 4 homólogo D) (Autofagina-4) (cisteína endopeptidasa relacionada con autofagi 4) (AUT 4 cisteína endopeptidasa); (Isoforma alfa 1413:) cisteína proteasa CPP32; (1414:) cisteína proteasa beta CPP32 isoforma a; (1415:) cisteína proteasa Mch2 isoforma alfa; (1416:) cisteína proteasa beta Mch2 isoforma a; (Proteasa 1417:) cisteína; (1418:) rico en cisteína, inductor angiogénico, 61 [Homo sapiens]; (1419:) cisteinilo receptor de leucotrieno 1 (CysLTR1) (cisteinilo leucotrieno D4 receptor) (receptor LTD4) (HG55) (HMTMF81); (1420:) cisteinilo receptor de leucotrieno 2 (CysLTR2) (HG57) (HPN321) (hGPCR21); (1421:) citidina 5'-monofosfato de N-ácido acetilneuramínico sintetasa [Homo sapiens]; (1422:) citidina deaminasa (citidina amino-hidrolasa); (1423:) citidina deaminasa [Homo sapiens]; (1424:) citidina monofosfato-N-ácido acetilneuramínico hidroxilasaproteína (CMP-NeuAc proteína de hidroxilasa); (1425:) citidina trifosfato sintasa II [Homo sapiens]; (1426:) quinasa citidilato [Homo sapiens]; (1427:) citocromo b [Homo sapiens]; (1428:) citocromo b, polipéptido alfa [Homo sapiens]; (1429:) citocromo b; (1430:) citocromo b5 reductasa b5R.2 [Homo sapiens]; (1431:) citocromo b5 reductasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (1432:) citocromo b5 reductasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (1433:) citocromo c [Homo sapiens]; (1434:) citocromo c oxidasa subunidad 1 (citocromo c oxidasa polipéptido I); (1435:) citocromo c oxidasa subunidad polipéptido II 2 (citocromo c oxidasa); (1436:) citocromo c oxidasa subunidad polipéptido III 3 (citocromo c oxidasa); (1437:) citocromo c oxidasa subunidad 8A [Homo sapiens]; (1438:) citocromo c oxidasa, subunidad IV isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1439:) citocromo c oxidasa, subunidad IV isoforma 2 [Homo sapiens]; (1440:) citocromo c oxidasa subunidad precursor IV [Homo sapiens]; (1441:) citocromo c oxidasa subunidad Va precursor [Homo sapiens]; (1442:) citocromo c oxidasa, subunidad Vb precursor [Homo sapiens]; (1443:) citocromo c oxidasa, subunidad VIa polipéptido 1 precursor [Homo sapiens]; (1444:) citocromo c oxidasa, subunidad VIa polipéptido precursor 2 [Homo sapiens]; (1445:) citocromo c oxidasa, subunidad VIb [Homo sapiens]; (1446:) citocromo c oxidasa subunidad VIc proteína [Homo sapiens]; (1447:) citocromo c-1 [Homo sapiens]; (1448:) citocromo P450 [Homo sapiens]; (1449:) citocromo P450 11A1, precursor mitocondrial (CYPXIA1) (P450 (SCC)) (cadena lateral enzima de escisión colesterol) (desmolasa colesterol); (1450:) citocromo P450 11 B2, precursor mitocondrial (CYPXIB2) (P-450Aldo) (aldosterona sintasa) (ALDOS) (enzima sintetizadora de aldosterona) (esteroide 18-hidroxilasa) (P-450C18); (1451:) citocromo P450 17a1 (CYPXVII) (P450-C17) (P450c17) (Steroid17-alfa-monooxigenasa) (esteroide 17-alfa-hidroxilasa/17,20 liasa); (1452:) citocromo P450 19A1 (aromatasa) (CYPXIX) (estrógeno sintetasa) (P-450AROM); (1453:) citocromo P450 1A1 (CYP1A1) (P450-P1) (forma P450 6) (P450-C); (1454:) citocromo P450 1A1 variante [Homo sapiens]; (1455:) citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (P450-P3) (P (3) 450) (P450 4); (1456:) citocromo P450 1 B1 (CYP1B1); (1457:) citocromo P450 21 (citocromo P450 XXI) (esteroide 21-hidroxilasa) (21-OHasa) (P450-C21) (P-450c21) (P450-C21B); (1458:) citocromo P450 26A1 (citocromo metabolizador de ácido retinoico) (P450 inactivador de ácido retinoico 1) (P450RAI) (hP450RAI) (ácido retinoico 4-hidroxilasa); (1459:) citocromo P450 26B1 (P450 26A2) (P450 inactivador de ácido retinoico 2) (P450RAI-2) (citocromo metabolizar de ácido retinoico); (1460:) citocromo P450 27, precursor mitocondrial (Citocromo P-450C27/25) (esterol 26-hidroxilasa) (esterol 27-hidroxilasa)

(vitamina D (3)25-hidroxisilasa) (5-beta-colestan-3-alfa, 7-alfa, 12-alfa-triol 27-hidroxisilasa); (1461:) citocromo P450 2A3, humanohepático (fragmento); (1462:) citocromo P450 2A7 (CYPIIA7) (P450-IIA4); (1463:) citocromo P450 2B6 (CYPIIB6) (P450 IIB1); (1464:) citocromo P450 2C18 (CYPIIC18) (P450-6B/29C); (1465:) citocromo P450 2C8 (CYPIIC8) (P450 forma 1) (P450 MP-12/MP-20) (P450 IIC2) (S-mefenitoína 4-hidroxisilasa); (1466:) citocromo P450 2C9 ((R)-limoneno 6-monooxisilasa) ((S)-limoneno 6-monooxisilasa) ((S)-limoneno 7-monooxisilasa) (CYPIIC9) (P450PB-1) (P450 MP-4/MP-8) (S-mefenitoína 4-hidroxisilasa) (P-450MP); (1467:) citocromo P450 2E1 (CYPIIE1) (P450-J); (1468:) citocromo P450 2J2 (CYPIIJ2) (epoxigenasa de ácido araquidónico); (1469:) citocromo P450 2R1 (vitamina D 25-hidroxisilasa); (1470:) citocromo P450 3A3 (CYPIIIA3) (HLP); (1471:) citocromo P450 3A4 (quinina 3-monooxisilasa) (CYPIIIA4) (nifedipina oxidasa) (tauroquenodesoxicolato 6-alfa-hidroxisilasa) (NF-25) (P450-PCN1); (1472:) citocromo P450 3A5 (CYPIIIA5) (P450-PCN3) (HLP2); (1473:) citocromo P450 3A7 (CYPIIIA7) (P450-hfla); (1474:) citocromo P450 4A11 precursor (CYPIVA11) (acidomegahidroxisilasa grasa) (P450 HK omega) (ácido láurico omega-hidroxisilasa) (CYP4AII) (P450-HL-omega); (1475:) citocromo P450 4B1 (CYPIVB1) (P450-HP); (1476:) citocromo P450 4F2 (CYPIVF2) (leucotrieno-B (4) omega-hidroxisilasa) (leucotrieno-B (4)20-monooxisilasa) (citocromo P450-LTB-omega); (1477:) citocromo P450 4F3 (CYPIVF3) (leucotrieno-B (4) omega-hidroxisilasa) (leucotrieno-B (4)20-monooxisilasa) (citocromo P450-LTB- omega); (1478:) citocromo P450 familia 1 subfamilia A polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1479:) citocromo P450 familia 3 subfamilia A polipéptido 4 [Homo sapiens]; (1480:) citocromo P450 reductasa [Homo sapiens]; (1481:) citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1482:) citocromo P450, familia 1, subfamilia A, polipéptido 2 [Homo sapiens]; (1483:) citocromo P450, familia 1, subfamilia B, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1484:) citocromo P450, familia 11, subfamilia B, polipéptido 1 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1485:) citocromo P450, familia 11, subfamilia B, polipéptido 1 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1486:) citocromo P450, familia 17 [Homo sapiens]; (1487:) citocromo P450, familia 19 [Homo sapiens]; (1488:) citocromo P450, familia 2, subfamilia A, polipéptido 6 [Homo sapiens]; (1489:) citocromo P450, familia 2, subfamilia B, polipéptido 6 [Homo sapiens]; (1490:) citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 18 [Homo sapiens]; (1491:) citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19 [Homo sapiens]; (1492:) citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 8 [Homo sapiens]; (1493:) citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9 [Homo sapiens]; (1494:) citocromo P450, familia 2, D subfamilia, polipéptido 6 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1495:) citocromo P450, familia 2, D subfamilia, polipéptido 6 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1496:) citocromo P450, familia 2, subfamilia E, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1497:) citocromo P450, familia 2, subfamilia J, polipéptido 2 [Homo sapiens]; (1498:) citocromo P450, familia 2, subfamilia R, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1499:) citocromo P450, familia 2, subfamilia U, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1500:) citocromo P450, familia 2, subfamilia W, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1501:) citocromo P450, familia 21, subfamilia A, polipéptido 2 [Homo sapiens]; (1502:) citocromo P450, familia 24 precursor [Homo sapiens]; (1503:) citocromo P450, familia 26, subfamilia A, polipéptido isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (1504:) citocromo P450, familia 26, subfamilia B, subfamilia A, polipéptido isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (1505:) citocromo P450, familia 26, subfamilia B, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1506:) citocromo P450, familia 26, subfamilia C, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1507:) citocromo P450, familia 27, subfamilia A, polipéptido 1 precursor [Homo sapiens]; (1508:) citocromo P450, familia 27, subfamilia B, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1509:) citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 43 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1510:) citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 43 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1511:) citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 43 isoforma 3 [Homo sapiens]; (1512:) citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 5 [Homo sapiens]; (1513:) citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 7 [Homo sapiens]; (1514:) citocromo P450, familia 4, subfamilia A, polipéptido 11 [Homo sapiens]; (1515:) citocromo P450, familia 4, subfamilia F, polipéptido 12 [Homo sapiens]; (1516:) citocromo P450, familia 4, subfamilia F, polipéptido 2 [Homo sapiens]; (1517:) citocromo P450, familia 4, subfamilia F, polipéptido 3 [Homo sapiens]; (1518:) citocromo P450, familia 46 [Homo sapiens]; (1519:) citocromo P450, familia 7, subfamilia A, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1520:) citocromo P450, familia 7, subfamilia B, polipéptido 1 [Homo sapiens]; (1521:) citocromo P450, IIIA subfamilia, polipéptido 4 [Homo sapiens]; (1522:) citocromo P450, subfamilia XIA precursor [Homo sapiens]; (1523:) citocromo P450, subfamilia XIB polipéptido precursor 2 [Homo sapiens]; (1524:) citocromo P450; (1525:) citocromo P450; (1526:) receptor de citocina precursor de la cadena beta común (GM-CSF/IL-3/IL-5receptor común de cadena beta) (antígeno Cd131) (CDw131); (1527:) receptor de citocina precursor común de cadena gamma (Gamma-C) (cadena gamma de interleucina-2 receptor) (cadena gamma IL-2R) (p64) (antígeno Cd132); (1528:) citocina factor de receptor 1 precursor (factor de tipo citoquina 1) (CLF-1) (ZcytoR5); (1529:) citocina factor de tipo receptor 2 precursor (receptor de citocina2) (CRL2) (IL-XR) (receptor de proteína de linfopoyetina tímica estromal) (TSLPR); (1530:) citoplasmática cisteína conjugada-beta liasa [Homo sapiens]; (1531:) dinaína citoplasmática 1 cadena ligera intermedia 1 (Dineína cadena ligera intermedia 1, citosólica) (Dineína cadena ligera A) (DLC-A); (1532:) citosol aminopeptidasa (aminopeptidasa leucina) (LAP) (Leuciloaminopeptidasa) (Prolina aminopeptidasa) (prolilo aminopeptidasa) (Peptidasa S); (1533:) citosólica de 5'-nucleotidasa 1A (citosólica de 5'-nucleotidasa IA) (CN1A) (cN-IA) (cN-I); (1534:) citosólica de 5'-nucleotidasa 1B (citosólica de 5'-nucleotidasa IB) (CN1B) (cN-IB) (Proteína relacionada con la infertilidad autoinmune); (1535:) citosólica acetilo-CoA hidrolasa [Homo sapiens]; (1536:) aminopeptidasa citosólica P [Homo sapiens]; (1537:) beta-glucosidasa citosólica (beta-glucosidasa citosólica proteína 1); (1538:) beta-glucosidasa citosólica [Homo sapiens]; (1539:) inhibidor citosólico de NRF2 [Homo sapiens]; (1540:) citosólica leucilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (1541:) enzima citosólica málica 1 [Homo sapiens]; (1542:) enzima citosólica málica 1 variante [Homo sapiens]; (1543:) enzima citosólica málica; (1544:) enzima citosólica málica dependiente de NADP (+); (1545:) antígeno de carcinoma citosólico ovárico 1 isoforma a [Homo sapiens]; (1546:) antígeno de carcinoma citosólico ovárico 1 isoforma b [Homo sapiens]; (1547:)

fosfoenolpiruvato citosólico carboxiquinasa 1 [Homo sapiens]; (1548:) "fosfolipasa citosólica A2 (cPLA2) (fosfolipasa A2 grupo IVA) [Incluye:] fosfolipasa A2 (fosfatidilcolina 2-acilhidrolasa); Lisofosfolipasa."; (1549:) fosfolipasa citosólica A2 beta (cPLA2-beta) (fosfolipasa A2 grupo IVB); (1550:) fosfolipasa citosólica delta A2 (cPLA2-delta) (fosfolipasa A2 grupo IVD); (1551:) citosólica epsilon fosfolipasa A2 (cPLA2-epsilon) (grupo FosfolipasaA2 IVE); (1552:) fosfolipasa citosólica A2 precursor gamma (gamma cPLA2-) (fosfolipasa A2 grupo IVC); (1553:) fosfolipasa citosólica A2 zeta (cPLA2-zeta) (fosfolipasa A2 grupo IVF); (1554:) fosfolipasa citosólica A2, grupo IVA [Homo sapiens]; (1555:) purina citosólica de 5'-nucleotidasa (5'-nucleotidasa citosólica II); (1556:) Proteína de unión a hormona citosólica tiroides (CE 2.7.1.40); (1557:) CAAX prenilo proteasa 1 homólogo (prenilo endoproteasa específica a proteína 1) (enzima convertidora de proteínas farnesilada 1) (FACE-1) (Metaloproteína zinc Ste24 homólogo); (1558:) CAAX prenilo proteasa 2 (prenilo endoproteasa específica a proteína 2) (enzima convertidora de proteínas farnesilada 2) (FACE-2) (hRCE1); (1559:) D (1A) receptor de dopamina; (1560:) D (1B) receptor de dopamina (D (5) receptor de la dopamina) (D1 receptor de dopamina beta); (1561:) D (2) receptor de la dopamina (receptor de dopamina D2); (1562:) D (3) receptor de dopamina; (1563:) D (4) receptor de dopamina (receptor de dopamina D4) (D (2C) receptor de dopamina); (1564:) D-2-hidroxi-glutarato deshidrogenasa, precursor mitocondrial; (1565:) homólogo dachshund 1 isoforma a [Homo sapiens]; (1566:) homólogo dachshund 1 isoforma b [Homo sapiens]; (1567:) dachshund homólogo 1 isoforma c [Homo sapiens]; (1568:) D-amino-ácido oxidasa [Homo sapiens]; (1569:) D-aspartato-oxidasa isoforma a [Homo sapiens]; (1570:) D-aspartato-oxidasa isoforma b [Homo sapiens]; (1571:) Deshidrogenasa D-beta-hidroxi-butirato, precursor mitocondrial (BDH) (deshidrogenasa 3-hidroxi-butirato); (1572:) enzima desenroscadora de DCP1 homólogo A [Homo sapiens]; (1573:) enzima desenroscadora de DCP1 homólogo B (S. cerevisiae) [Homo sapiens]; (1574:) enzima desenroscadora de DCP2 [Homo sapiens]; (1575:) D-dopacromo descarboxilasa (D-dopacromo tautomerasa) (fenilpiruvato tautomerasa II); (1576:) D-dopacromo tautomerasa [Homo sapiens]; (1577:) DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) cuadro de polipéptido 11 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1578:) DEAD/H (Asp-Glu-Ala-Asp/His) caja polipéptido 11 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1579:) desaminasa, adenosina; (1580:) quinasa de proteína asociada a la muerte 1 (quinasa DAP 1); (1581:) quinasa de proteína asociada a la muerte 2 (quinasa DAP 2) (quinasa de proteína relacionada a DAP 1) (DRP-1); (1582:) enzima de desramificación de homólogo 1 (S. cerevisiae) [Homo sapiens]; (1583:) enzima de desramificación de homólogo 1 [Homo sapiens]; (1584:) enzima desenroscadora Dcp1b [Homo sapiens]; (1585:) enzima desenroscadora hDcp1a [Homo sapiens]; (1586:) enzima desenroscadora hDcp1b [Homo sapiens]; (1587:) enzima desenroscadora hDcp2 [Homo sapiens]; (1588:) enzima desencapsulada, scavenger [Homo sapiens]; (1589:) defensor contra la muerte celular 1 [Homo sapiens]; (1590:) defensina, alfa5 preproteína [Homo sapiens]; (1591:) deshidrogenasa/reductasa SDR miembro de la familia 8 precursor (17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 11) (17-beta-HSD 11) (17-beta-HSD XI) (17betaHSDXI) (17bHSD11) (17betaHSD11) (cadena corta retinal deshidrogenasa/reductasa 2) (retSDR2) (antígeno cutáneo asociado a linfoma celular T HD-CL-03) (CTCL antígeno de tumor HD-CL-03); (1592:) deyodinasas, yodotironina, tipo I isoforma a [Homo sapiens]; (1593:) deyodinasas, yodotironina, tipo I isoforma b [Homo sapiens]; (1594:) deyodinasas, yodotironina, tipo I isoforma c [Homo sapiens]; (1595:) deyodinasas, yodotironina, tipo I isoforma d [Homo sapiens]; (1596:) deyodinasas, yodotironina, tipo II isoforma a [Homo sapiens]; (1597:) deyodinasas, yodotironina, tipo II isoforma b [Homo sapiens]; (1598:) deyodinasas, yodotironina, tipo III [Homo sapiens]; (1599:) "Delta 1-pirrolina-5-carboxilato sintetasa (P5CS) (dehidrogenasa aldehído miembro de la familia 18 A1) [Incluye:] glutamato 5-quinasa (Gamma-glutamilo quinasa) (GK); Gamma-glutamilo fosfato reductasa (GPR) (glutamato-5-semialdehído deshidrogenasa) (glutamilo-gamma-semialdehído deshidrogenasa)"; (1600:) delta 4-3-oxoesteroide 5 beta-reductasa [Homo sapiens]; (1601:) delta-aminolvulinato sintasa (limpieza) [Homo sapiens]; (1602:) receptor precursor relacionado con factor de crecimiento epidérmico Delta y Notch; (1603:) isoforma delta de subunidad reguladora B56, fosfatasa de proteína 1 2 isoforma [Homo sapiens]; (1604:) isoforma delta de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2A isoforma 2 [Homo sapiens]; (1605:) isoforma delta de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2A isoforma 3 [Homo sapiens]; (1606:) delta-1-pirrolina-5-carboxilato deshidrogenasa, precursor mitocondrial (deshidrogenasa P5C) (deshidrogenasa aldehído 4A1); (1607:) delta3, delta2-enoílo-CoA isomerasa; (1608:) delta4-3-oxoesteroide reductasa 5beta; (1609:) delta-ácido aminolvulínico deshidratasa (sintasa porfobilinógena) (ALADH); (1610:) ácido delta-aminolvulínico deshidratasa isoforma a [Homo sapiens]; (1611:) ácido delta-aminolvulínico deshidratasa isoforma b [Homo sapiens]; (1612:) delta receptor opiáceo (DOR-1); (1613:) desoxi-5'-nucleotidasa [Homo sapiens]; (1614:) quinasa de desoxicitidina [Homo sapiens]; (1615:) desaminasa de desoxicitidilato (desaminasa dCMP); (1616:) desaminasa de deoxicitidilato; (1617:) desoxiguanosina quinasa isoforma a precursor [Homo sapiens]; (1618:) desoxiguanosina quinasa isoforma b precursor [Homo sapiens]; (1619:) desoxihipusina hidroxilasa (desoxihipusina monooxigenasa) (hDOHH) (Proteína que contiene repetición-HEAT 1); (1620:) sintasa desoxihipusina (DHS); (1621:) desoxihipusina sintasa isoforma a [Homo sapiens]; (1622:) desoxihipusina sintasa isoforma b [Homo sapiens]; (1623:) desoxihipusina sintasa isoforma c [Homo sapiens]; (1624:) desoxihipusina sintasa; (1625:) deoxiribonucleasa gamma precursor (DNasa gamma) (Deoxiribonucleasa I 3) (DNasa I homólogo DHP2 proteína) (hígado y bazo DNasa) (LS-DNasa) (LSD); (1626:) desoxirribonucleasa I precursor [Homo sapiens]; (1627:) desoxirribonucleasa II, precursor lisosomal [Homo sapiens]; (1628:) desoxirribonucleasa III (DNasa III) [Homo sapiens]; (1629:) precursor desoxirribonucleasa-2-alfa (desoxirribonucleasa II alfa) (ADNasa II alfa) (DNasa ácida) (DNasa II lisosomal) (R31240_2); (1630:) desoxiuridina nucleotidohidrolasa 5'-trifosfato, precursor mitocondrial (dUTPasa) (pirofosfatasa dUTP); (1631:) de-ubiquitinasa [Homo sapiens]; (1632:) enzima deubiquitinante [Homo sapiens]; (1633:) enzima deubiquitinante 1 [Homo sapiens]; (1634:) enzima deubiquitinante 3 [Homo sapiens]; (1635:) enzima deubiquitinante DUB1 [Homo sapiens]; (1636:) enzima deubiquitinante DUB2 [Homo sapiens]; (1637:) enzima deubiquitinante DUB4

[Homo sapiens]; (1638:) enzima deubiquitinante Uch-L3 (humano) En 1.8 Angstrom Resolution; (1639:) Proteína deubiquitinante VCIP135 (proteína que contiene valosina p97/p47 complejo que interactúa con proteína P135) (Proteína que contiene valosina p97/p47 complejo de proteínas de interacción 1); (1640:) D-glucuronilo C5-epimerasa [Homo sapiens]; (1641:) diacilglicerol quinasa alfa (diglicérido quinasa alfa) (DGK-alfa) (DAG quinasa alfa) (80 kDa diacilglicerol quinasa); (1642:) diacilglicerol quinasa beta (diglicérido quinasa beta) (DGK-beta) (DAG quinasa beta) (90 kDa diacilglicerol quinasa); (1643:) diacilglicerol quinasa delta (diglicérido quinasa delta) (DGK-delta) (DAG quinasa delta) (130 kDa diacilglicerol quinasa); (1644:) diacilglicerol quinasa gamma (diglicérido quinasa gamma) (DGK-gamma) (DAG quinasa gamma); (1645:) diacilglicerol quinasa gamma [Homo sapiens]; (1646:) diacilglicerol quinasa kappa (diglicérido quinasa kappa) (DGK-kappa) (DAG quinasa kappa) (142 kDa diacilglicerol quinasa); (1647:) quinasa diacilglicerol, isoforma beta 1 [Homo sapiens]; (1648:) quinasa diacilglicerol, beta isoforma 2 [Homo sapiens]; (1649:) quinasa diacilglicerol, delta 130kDa isoforma 1 [Homo sapiens]; (1650:) quinasa diacilglicerol, delta 130kDa isoforma 2 [Homo sapiens]; (1651:) quinasa diacilglicerol, eta isoforma 1 [Homo sapiens]; (1652:) quinasa diacilglicerol, eta isoforma 2 [Homo sapiens]; (1653:) quinasa diacilglicerol, gamma 90 kDa [Homo sapiens]; (1654:) quinasa diacilglicerol, iota [Homo sapiens]; (1655:) diacilglicerol O-aciltransferasa 1 [Homo sapiens]; (1656:) diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (diglicérido aciltransferasa 2); (1657:) diacilglicerol O-aciltransferasa 2-tipo 4 [Homo sapiens]; (1658:) Diamina acetiltransferasa 1 (espermidina/esperminaN (1) acetiltransferasa 1) (SSAT) (SSAT-1) (Putrescina-acetiltransferasa) (poliamina N-acetiltransferasa 1); (1659:) Diamina acetiltransferasa 2 (espermidina/espermina-eN(1) acetiltransferasa 2) (poliamina N-acetiltransferasa 2); (1660:) dioxidasa de amina, cobre/topa que contiene quinona; (1661:) dioxidasa de amina; (1662:) dicarbonilo/L-xilulosa reductasa [Homo sapiens]; (1663:) DICER1 [Homo sapiens]; (1664:) dihidrofolato reductasa [Homo sapiens]; (1665:) dihidrofolato reductasa; (1666:) acetiltransferasa de dihidrolipoamida; (1667:) "transacilasa de cadena ramificada dihidrolipoamida (componente E2 de complejo de deshidrogenasa de ácido ceto ramificado; enfermedad de orina de jarabe de arce) [Homo sapiens]."; (1668:) transacilasa de cadena de dihidrolipoamida ramificada E2 [Homo sapiens]; (1669:) precursor de transacilasa de cadena ramificada de dihidrolipoamida [Homo sapiens]; (1670:) precursor de deshidrogenasa de dihidrolipoamida [Homo sapiens]; (1671:) Proteína de unión a deshidrogenasa de dihidrolipoamida [Homo sapiens]; (1672:) dihidrolipoamida S-acetiltransferasa (componente E2 del complejo de deshidrogenasa de piruvato) [Homo sapiens]; (1673:) dihidrolipoamida S-acetiltransferasa (componente E2 del complejo de deshidrogenasa de piruvato) variante [Homo sapiens]; (1674:) dihidrolipoamida succiniltransferasa S- (E2 componente complejo de 2-oxo-glutarato) [Homo sapiens]; (1675:) dihidrolipoamida S-succiniltransferasa (CE 2.3.1.61) - humana; (1676:) succiniltransferasa de dihidrolipoamida [Homo sapiens]; (1677:) dihidrolipoamida succiniltransferasa; (1678:) deshidrogenasa de dihidrolipoamida, precursor mitocondrial (dihidrolipoamida deshidrogenasa) (sistema de escisión de glicina Lproteína); (1679:) Transacilasa de dihidrolipoamida; (1680:) Componente de acetiltransferasa de residuo de dihidrolipoamida de complejo de deshidrogenasa piruvato, precursor mitocondrial (Complejo de deshidrogenasa piruvato E2 subunidad) (PDCE2) (E2) (componente DihidrolipoamidaS-acetiltransferasa de complejo de deshidrogenasa piruvato) (PDCE2) (70 kDa autoantígeno mitocondrial de cirrosis biliar primaria) (PBC) (antígeno M2 complejo subunidad de 70 kDa); (1681:) componente de succiniltransferasa residuo de dihidrolipoamida complejo deshidrogenasa de 2-oxoglutarato, precursor mitocondrial (dihidrolipoamida succiniltransferasa componente del complejo 2-oxoglutaratedeshidrogenasa) (E2) (E2K); (1682:) dihidroorotato deshidrogenasa isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1683:) dihidroorotato deshidrogenasa isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1684:) dihidroorotato deshidrogenasa, precursor mitocondrial (dihidroorotato oxidasa) (DHODHasa); (1685:) dihidropteridina reductasa (HDHPR) (quinoide dihidropteridina reductasa); (1686:) dihidropirimidina deshidrogenasa [Homo sapiens]; (1687:) dihidropirimidina deshidrogenasa [NADP+] precursor (DPD) (DHPDHasa) (dihidrouracilo deshidrogenasa) (dihidrotimina deshidrogenasa); (1688:) Deshidrogenasa de dihidropirimidina; (1689:) dimerización cofactor del factor nuclear de hepatocitos 1 (HNF1) de músculo [Homo sapiens]; (1690:) monooxigenasa dimetilaniina (formador N-óxido) (EC 1.14.13.8), hepática 2 - humana; (1691:) dimetilaniina monooxigenasa [N-óxido formador] 5 (Hepaticflavina que contiene monooxigenasa 5) (FMO5) (dimetilaniina oxidasa5); (1692:) dimetilarginina dimetilaminohidrolasa 1 [Homo sapiens]; (1693:) arginina dimetilarginina 2 [Homo sapiens]; (1694:) dimetilglicina deshidrogenasa precursor [Homo sapiens]; (1695:) Proteína de interacción DIP2 de disco 2 homólogo B [Homo sapiens]; (1696:) Proteína de interacción DIP2 de disco 2 homólogo C (Drosophila) [Homo sapiens]; (1697:) Proteína de interacción DIP2 de disco 2 homólogo C [Homo sapiens]; (1698:) Proteína DIP2B [Homo sapiens]; (1699:) Proteína DIP2C [Homo sapiens]; (1700:) Proteína DIP2 la isoforma a [Homo sapiens]; (1701:) dipeptidasa 1 (renal) [Homo sapiens]; (1702:) Dipeptidasa 1 precursor (dipeptidasa microsomal) (Renaldipeptidasa) (HRDP) (deshidropeptidasa-I); (1703:) Dipeptidasa 2 precursor ; (1704:) Dipeptidasa 3 precursor ; (1705:) dipeptidilo peptidasa 7 preproteína [Homo sapiens]; (1706:) dipeptidilo peptidasa 8 (dipeptidilo peptidasa VIII) (DP8) (Prolildipeptidasa DPP8) (Proteína relacionada con dipeptidilo peptidasa IV-1) (DPRP-1); (1707:) dipeptidilo peptidasa 8 [Homo sapiens]; (1708:) dipeptidilo peptidasa 8 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1709:) dipeptidilo peptidasa 8 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1710:) dipeptidilo peptidasa 8 isoforma 3 [Homo sapiens]; (1711:) dipeptidilo peptidasa 8 isoforma 4 [Homo sapiens]; (1712:) dipeptidilo peptidasa 9 (dipeptidilo peptidasa IX) (DP9) (Proteína dilpeptidasa 9) (DPLP9) (Proteína relacionada con dipeptidilo peptidasa IV 2) (DPRP-2); (1713:) dipeptidilo peptidasa III [Homo sapiens]; (1714:) dipeptidilpeptidasa 9 [Homo sapiens]; (1715:) dipeptidilpeptidasa IV [Homo sapiens]; (1716:) Difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 1 (DIPP-1) (diadenosina 5',5"-P1,P6-hexafosfato hidrolasa 1) (resto vinculado a difosfato de nucleósido X motivo 3) (Nudix motivo 3); (1717:) Difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 2 (DIPP-2) (diadenosina 5',5"- P1, P6-hexafosfato hidrolasa 2) (Resto ligado a difosfato de nucleósido X motivo 4) (Nudix motivo 4); (1718:) Difosfoinositol polifosfato

fosfohidrolasa 3 alfa (DIPP-3alfa) (DIPP3 alfa) (hDIPP3alfa) (Diadenosina 5',5'''-P1, P6-hexafosfato hidrolasa 3 alfa) (resto ligado a difosfato de nucleósido X motivo 10) (Nudix motivo 10) (hAps2); (1719:) Difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 3 beta (DIPP-3beta) (DIPP3 beta) (hDIPP3beta) (Diadenosina 5',5'''- P1, P6-hexafosfato hidrolasa 3 beta) (Resto ligado a difosfato nucleósido motivo X 11) (Nudix motivo 11) (hAps1); (1720:) difosfomevalonato descarboxilasa [Homo sapiens]; (1721:) Discoidina receptor 2 precursor que contiene el dominio (Discoidina receptor de dominio 2) (quinasa de tirosina de receptor de proteína TKT) (quinasa de tirosina de proteína TYRO 10) (quinasa de tirosina neurotrófica, relacionado con receptor 3) (antígeno Cd167b); (1722:) Proteína de interacción disco 2 homólogo A; (1723:) Proteína de interacción disco 2 homólogo C; (1724:) DLST [Homo sapiens]; (1725:) ADN (Citosina-5-)-metiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (1726:) ADN citosina metiltransferasa 3 alfa isoforma a [Homo sapiens]; (1727:) ADN citosina metiltransferasa 3 alfa isoforma b [Homo sapiens]; (1728:) ADN citosina metiltransferasa 3 alfa isoforma c [Homo sapiens]; (1729:) ADN citosina-5 metiltransferasa 3 beta isoforma 1 [Homo sapiens]; (1730:) ADN citosina-5 metiltransferasa 3 beta isoforma 2 [Homo sapiens]; (1731:) ADN citosina-5 metiltransferasa 3 beta isoforma 3 [Homo sapiens]; (1732:) ADN citosina-5 metiltransferasa 3 beta isoforma A6 [Homo sapiens]; (1733:) ADN dC->dU-enzima editora APOBEC-3F (Apolipoproteína B ARNm-enzima editora polipéptido catalítico 3F); (1734:) ADN dC-> dU enzima de edición de APOBEC-3G (citidina deaminase relacionada con APOBEC) (ARCD) (Proteína relacionada con APOBEC) (ARP-9) (CEM15) (CEM15); (1735:) polimerasa ARN II dirigida a ADN polipéptido A [Homo sapiens]; (1736:) Polimerasa ARN II dirigida a ADN polipéptido B [Homo sapiens]; (1737:) ADN factor de fragmentación de la subunidad beta (fragmentación del ADN factor de 40 kDa de la subunidad) (DFF-40) (desoxirribonucleasa activada por caspasa) (DNasa activada por caspasa) (CAD) (nucleasa activada por caspasa) (CPAN); (helicasa II, HDH II = dependiente de ATP anulación de ADN de enzima/Kuautoantígeno subunidad grande [N-terminales] [, células humanas HeLa, Péptido Partial, 19 AA] (1738:) ADN; (1739:) ADN ligasa 3 (ADN ligasa III) (polidesoxirribonucleótido sintasa [ATP] 3); (1740:) ADN ligasa 4 (ADN ligasa IV) (Polideoxirribonucleótido sintasa [ATP] 4); (1741:) ADN ligasa I [Homo sapiens]; (1742:) ADN ligasa III [Homo sapiens]; (1743:) ADN ligasa IV [Homo sapiens]; (1744:) ADN de la proteína de reparación de genes [Homo sapiens]; (Proteína de reparación de emparejamientos erróneos 1745:) ADN homólogo [Homo sapiens]; (1746:) ADN de la proteína de reparación de genes Mlh1 (MutL Proteína homólogo 1); (1747:) ADN de la proteína de reparación de genes MLH3 (MutL Proteína homólogo 3); (1748:) ADN de la proteína de reparación de genes MLH3 [Homo sapiens]; (Proteína de reparación de emparejamientos erróneos 1749:) ADN; (1750:) exotransferasa de nucleótido ADN (enzima de adición de término) (transferasa de deoxinucleótido terminal) (transferasa terminal); (1751:) ADN polimerasa beta; (1752:) polimerasa de ADN beta 2 [Homo sapiens]; (1753:) ADN polimerasa epsilon, subunidad catalítica A (ADN polimerasa II subunidad A); (1754:) ADN polimerasa lambda (Pol Lambda) (ADN polimerasa kappa) (ADN polimerasa beta2) (Pol beta2); (1755:) ADN polimerasa subunidad alfa B (ADN polimerasa alfa 70 kDasubunidad); (1756:) ADN polimerasa subunidad gamma 2, precursor mitocondrial (ADN mitocondrial polimerasa accesoria subunidad) (Polg-beta) (MtPolB) (ADN polimerasa accesoria gamma 55 kDa subunidad) (p55); (1757:) ADN polimerasa theta [Homo sapiens]; (1758 ADN:) primasa subunidad grande, 58 kDa [Homo sapiens]; (1759:) ADN primasa subunidad pequeña, 49 kDa [Homo sapiens]; (Enzima de reparación 1760:) ADN; (1761:) ADN replicación factor de licencias MCM6 (p105MCM); (1762:) ADN topoisomerasa 1 (ADN topoisomerasa I); (1763:) ADN topoisomerasa 2 alfa (ADN topoisomerasa II, alfa isozima); (1764:) ADN topoisomerasa I [Homo sapiens]; (1765:) ADN topoisomerasa I, precursor mitocondrial (TOP1mt); (1766:) ADN topoisomerasa II [Homo sapiens]; (1767:) ADN topoisomerasa II, alfa isoenzima [Homo sapiens]; (1768:) ADN topoisomerasa II, isozima beta [Homo sapiens]; (1769:) ADN (sitio apurinic o apirimidinic) liasa (AP endonucleasa 1) (APEXnucleasa) (APEN) (REF-1 de proteína); (1770:) ADN-3-metiladenina glicosilasa (3-metiladenina ADN glicosilasa) (ADPG) (3-alkiladenina ADN glicosilasa) (N-metilpurina-ADN glicosilasa); (1771:) Proteína de unión a ADN [Homo sapiens]; (1772:) Proteína dependiente de ADN quinasa subunidad catalítica (ADN-PK subunidad catalítica) (ADN-PKcs) (DNPK1) (P460); (1773:) polimerasa de ARN dirigida por ADN II 19 polipéptido kDa (RBP7); (1774:) polimerasa de ARN dirigida por ADN III subunidad mayor (RPC155) (RPC1); (1775:) polimerasa de ARN dirigida por ADN III subunidad C (polipéptido III 62 kDa dirigido por ADN) (polimerasa ARN III C62 subunidad) (RPC3); (1776:) DnaJ (Hsp40) homólogo, subfamilia B, miembro 6 isoforma a [Homo sapiens]; (1777:) DnaJ (Hsp40) homólogo, subfamilia B, miembro 6 isoforma b [Homo sapiens]; (1778:) Proteína de acoplamiento 1 [Homo sapiens]; (1779:) dodecenol-CoA delta-isomerasa [Homo sapiens]; (1780:) dodecenol-coenzima A delta isomerasa precursor [Homo sapiens]; (1781:) dolicol monofosfato manosa sintasa [Homo sapiens]; (1782:) manosiltransferasa dolicol-fosfato (manosa de dolicol-fosfato sintasa) (dolículo-fosfato beta-D-manosiltransferasa) (Manosa-P-dolicol sintasa) (MPD sintasa) (DPM sintasa); (1783:) dolículo-difosfooligosacárido - Proteína glicosiltransferasa 48kDa precursor de la subunidad (Oligosacarilo transferasa 48 kDa subunidad) (DDOST 48 subunidad kDa); (1784:) dolículo-difosfooligosacárido-- proteína glicosiltransferasa 63 kDa subunidad precursor (Ribophorin II) (RPN-II) (RIBIIR); (1785:) dolículo-difosfooligosacárido--proteína glicosiltransferasa 67 kDa precursor de la subunidad (Riboforina I) (RPN-I); (1786:) dolículo-difosfooligosacárido - proteína glicosiltransferasa subunidad DAD1 (oligosacariltransferasa transferasa subunidad DAD1) (Defensor contra la muerte celular 1) (DAD1); (1787:) dolículo-difosfooligosacárido - proteína glicosiltransferasa subunidad STT3A (oligosacariltransferasa STT3A transferasa subunidad) (STT3A) (B5) (Proteína integral de membrana 1) (TMC); (1788:) dolículo-difosfooligosacárido - proteína glicosiltransferasa subunidad STT3B (oligosacariltransferasa STT3B transferasa subunidad) (STT3B) (Fuente de inmunodominantes péptidos asociados a MHC homólogo); (1789:) dolículo-fosfato polipéptido manosiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (1,790:) Manosiltransferasa polipéptido dolículo-fosfato 2, subunidad regulatoria [Homo sapiens]; (1791:) dolículo-fosfato polipéptido manosiltransferasa 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1792:) dolículo-fosfato polipéptido manosiltransferasa 3 isoforma 2 [Homo sapiens];

(1793:) Proteína DOLPP1 [Homo sapiens]; (1794:) dopa descarboxilasa (descarboxilasa de ácido aromático L-amino) [Homo sapiens]; (1795:) dopacromo tautomerasa (dopacromo delta-isomerasa, proteína relacionada con la tirosina-2) [Homo sapiens]; (1796:) dopamina precursor beta-hidroxilasa (dopamina beta-monooxigenasa); (1797:) dopamina beta-hidroxilasa precursor [Homo sapiens]; (1798:) adenosina desaminasa ARN de doble cadena; (1799:) ARN de doble hebra específico de adenosina desaminasa (DRADA) (136 Proteína de unión a ARN de doble hebra kDa) (P136) (K88DSRBP) (Proteína de interferón inducible 4) (Proteína IFI-4); (1800:) de doble hebra de ARN específico editasa 1 (ARNds de adenosina desaminasa) (ARN de edición de desaminasa 1) (enzima de edición de ARN 1); (1801:) enzima de edición de ARN de doble hebra de ARN específico editasa B2 (ARNds adenosina deaminasa B2) (adenosina desaminasa dependiente de ARN 3) (de edición de ARN desaminasa 2) (2); (1802:) Interacciones de proteína-fármaco:) Estructura de sulfonamida de droga complejada con anhidrasa carbónica humana I; (1803:) ARNds adenosina desaminasa DRADA2a [Homo sapiens]; (1804:) ARNds adenosina desaminasa DRADA2b [Homo sapiens]; (1805:) ARNds adenosina desaminasa DRADA2c [Homo sapiens]; (1806:) Dual 3',5'-AMP-cíclico y BPF 11A fosfodiesterasa (AMPc y GMPc fosfodiesterasa 11A); (1807:) Dual oxidasa 1 precursor (NADPH oxidasa tiroidea 1) (oxidasa1 tiroides) (Large NOX 1) (Long NOX 1); (1808:) Dual oxidasa 2 precursor (NADPH oxidasa/oxidasa DUOX2) (NADF tiroides oxidasa 2) (tiroides oxidasa 2) (NADH/NADPH tiroides oxidasa p138-tox) (p138 tiroides oxidasa) (NOX largo 2) (NOX largo 2); (1809:) quinasa de proteína activada por mitógenos de doble especificidad quinasa 1 (quinasa MAP quinasa 1) (MAPKK 1) (ERK quinasa activador 1) (MAPK/ERKquinasa 1) (MEK1); (1810:) especificidad dual MAP quinasa quinasa 3 (quinasa MAP quinasa 3) (MAPKK 3) (MAPK/ERK quinasa 3); (1811:) especificidad dual MAP quinasa quinasa 6 (quinasa MAP quinasa 6) (MAPKK 6) (MAPK/ERK quinasa 6) (SAPKK3); (1812:) fosfatasa de proteína de especificidad dual 18 (Bajo peso molecular doble especificidad fosfatasa 20); (1813:) fosfatasa de proteína de especificidad dual 23 (fosfatasa de baja masa molecular doble especificidad 3) (LDP-3) (VH1 fosfatasa Z); (1814:) quinasa de proteína específica a testis de especificidad dual 1 (quinasa de proteína testicular 1); (1815:) quinasa de proteína específica a testis de especificidad dual 2 (quinasa de proteína testicular 2); (1816:) quinasa regulada por fosforilación de tirosina de especificidad dual 1A (quinasa de proteína minicerebro homólogo) (MNBH) (HP86) (quinasa relacionada con especificidad dual YAK1); (1817:) quinasa de tirosina de fosforilación regulada de especificidad dual 1 B (Mirkquinasa de proteína) (quinasa relacionada con minicerebro); (1818:) Quinasa regulada por tirosina-fosforilación de doble especificidad 2; (1819:) antígeno Duffy/receptor de quimioquina (glicoproteína Fy) (GpFy) (glicoproteína D) (Plasmodium vivax receptor) (antígeno Cd234); (1820:) dUTP pirofosfatasa isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1821:) dUTP pirofosfatasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (1822:) dUTP pirofosfatasa isoforma 3 [Homo sapiens]; (1823:) dUTP pirofosfatasa; (1824:) dinamina 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1825:) dinamina 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1826:) proteína de tipo dinamina 1 (Proteína Dinamina) (Dnm1p/Vps1pproteína) (DVLP) (miembro de la familia dinamina prolina dominio terminal rico en carboxilo) (Dymple) (Proteína relacionada con Dinamina-1) (Proteína de tipo dinamina 4) (Proteína de tipo dinamina IV) (HdynIV); (1827:) cadena ligera de dinamina 1 [Homo sapiens]; (1828:) Distonina isoforma 1 [Homo sapiens]; (1829:) Distonina isoforma 1e precursor [Homo sapiens]; (1830:) Distonina isoforma 1eA precursor [Homo sapiens]; (1831:) Distonina isoforma 1eB precursor [Homo sapiens]; (1832:) enzima E-1 [Homo sapiens]; (1833:) Proteína de unión a E1A p300 [Homo sapiens]; (1834:) Proteína asociada a E1A P300; (1835:) Proteína E2 [Homo sapiens]; (1836:) E2 ubiquitina enzima de conjugación [Homo sapiens]; (1837:) factor de transcripción E2F2 [Homo sapiens]; (1838:) ligasa de ubiquitina E3 IBRD2 (Proteína que contiene el dominio IBR 2) (Proteína de dedo RING inducible p53); (1839:) E3 ubiquitina ligasa Triad3 (enzima conjugadora de ubiquitina 7-proteína interactuante 1) (Proteína de dedo de cinc inhibidor de NF-kappa-B) (Proteína que contiene dominio Triad 3); (1840:) E3 Proteína ubiquitina ligasa TRAF7 (TNF asociada al receptor factor 7) (dedo anular y proteína de dominio de repetición WD 1) (Proteína de dedo ANULAR 119); c-CBL (1841:) E3 ubiquitina proteína ligasa CBL (señal de proteína de transducción de CBL) (proto-oncogén) (Casitas de linaje B proto-oncogén) (Proteína de dedo anular 55 linfoma); (1842:) E3 ubiquitina-proteína ligasa CBL-B (transducción de señales proteína CBL-B) (Proteína SH3 vinculante CBL-B) (Casitas de linaje B limfomaproto-oncogén b) (Proteína de dedo anular 56); (1843:) E3 ubiquitina-proteína ligasa HECTD1 (HECT proteína 1 que contiene el dominio) (E3 ligasa para el receptor de la inhibina) (EULIR); (1844:) E3 Nedd4 ubiquitina-proteína ligasa; (1845:) E3 ubiquitina-proteína ligasa proteína Nedd4 (Nedd4-2) (NEDD4.2); (1846:) respuesta de crecimiento temprano 1 [Homo sapiens]; (1847:) inducido por EBV acoplado a G-proteína del receptor 2 (EBI2); (1848:) ECE-1 [Homo sapiens]; (1849:) ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (1850:) trifosfato ectonucleósido difosfohidrolasa 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1851:) "ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (E-NPP 1) (fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa 1) (membrane célula plasma glicoproteína PC-1) [Incluye:] fosfodiesterasa alcalina I; Nucleótido pirofosfatasa (NPPasa)."; (1852:) ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 6 precursor (E-NPP6) (NPP6) [Contiene:] Ectonucleótidopirofosfatase/fosfodiesterasa 6 forma soluble; (1853:) pirofosfatasa ectonucleótido/fosfodiesterasa 7 [Homo sapiens]; (1854:) pirofosfatasa ectonucleótido/fosfodiesterasa 7 precursor (E-NPP7) (NPP7) (Alcalina esfingomielinea fosfodiesterasa) (esfingomielinasa alcalina intestinal) (Alq-SMasa); (1855:) EGF, latrofilina y siete dominios de transmembrana que contiene proteína 1 precursor (EGF-TM7 proteína relacionada con latrofilina) (Proteína ETL); (1856:) similar a EGF que contiene módulo-mucina hormona similar al receptor de 1 precursor (glicoproteína de superficie celular EMR1) (EMR1 receptor de la hormona); (1857:) similar a EGF que contiene módulo-mucina hormona similar al receptor de 2 precursor (módulo similar a EGF EMR2) (antígeno Cd312); (1858:) similar a EGF3 precursor similar al receptor de la hormona de tipo mucina que contiene (módulo EGF que contiene receptor mucina módulo-EMR3); (1859:) módulo de tipo EGF que contiene receptor de hormona de tipo mucina 4 precursor (receptor acoplado a G-proteína 127); (1860:) EGL nueve (C.elegans) homólogo 2 isoforma 1 [Homo

sapiens]; (1861:) EGL nueve (C.elegans) homólogo 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (1862:) EGL nueve (C.elegans) homólogo 2 isoforma 3 [Homo sapiens]; (1863:) Egl nueve homólogo 1 (factor prolilo hidroxilasa inducible por hipoxia 2) (HIF-prolilo hidroxilasa 2) (HIF-PH2) (HPH-2) (Proteína que contiene dominio hidroxilasa prolilo 2) (PHD2) (SM-20); (1864:) Egl nueve homólogo 3 (factor inducible por hipoxia prolilo hidroxilasa 3) (HIF-prolilo hidroxilasa 3) (HIF-PH3) (HPH-1) (Proteína que contiene dominio de hidroxilasa prolilo 3) (PHD3); (1865:) elastasa 1, pancreático [Homo sapiens]; (1866:) elastasa 2, neutrófilos preproteína [Homo sapiens]; (1867:) isoenzima elastasa 4, HSE I-4 [humana, esputo, péptido parcial, 21 aa]; (1868:) ELAV 1 [Homo sapiens]; (1869:) cotransportador de bicarbonato de sodio electrógeno 1 (cotransporter de bicarbonato de sodio) (Na (+)/HCO₃ (-) cotransportador) (portador de soluto familia4 miembro 4) (kNBC1); (1870:) Factor de elongación de 2 quinasa (EEF-2 quinasa) (EEF-2K) (calcio/calmodulina dependiente de factor de elongación eucariótico 2 quinasa); (1871:) Elongina B [Homo sapiens]; (1872:) elongina B isoforma a [Homo sapiens]; (1873:) Elongina B isoforma b [Homo sapiens]; (1874:) Elongina C [Homo sapiens]; (1875:) endo-beta-N-acetilglucosaminidasa [Homo sapiens]; (1876:) endonucleasa III [Homo sapiens]; (1877:) Proteína endonucleasa III 1; (1878:) Endonucleasa VIII tipo 2 (Nei 2) (ADN glicosilasa/AP liasaNeil2) (ADN-sitio apurínico o apirimidínico) liasa Neil2) (NEH2); (1879:) endopeptidasa homólogo (EC 3.4.21.-) precursor, mitocondrial (versión 2) - humana; (1880:) retículo endoplásmico alfa-manosidasa I [Homo sapiens]; (1881:) retículo endoplasmático manosilo-oligosacárido1,2-alfa-manosidasa (ER alfa-1,2-manosidasa) (manosidasa clase alfa 1B miembro 1) (Man9GlcNAc2-especifica-procesamientoalfa-manosidasa); (1882:) factor de crecimiento de células endoteliales 1 (derivado de plaquetas) [Homo sapiens]; (1883:) Células endoteliales precursor receptor scavenger (Acetilo LDLreceptor) (Scavenger receptor clase F miembro 1); (1884:) endotelial precursor de lipasa (lipasa derivada de células endoteliales) (EDL) (EL); (1885:) endotelial precursor a receptor de proteína C (células endoteliales receptor de proteína C) (Proteína activadoa C receptor) (receptor APC) (antígeno Cd201); (1886:) endotelina 1 [Homo sapiens]; (1887:) endotelina 3 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (1888:) endotelina 3 isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (1889:) endotelina 3 isoforma 3 preproteína [Homo sapiens]; (1890:) precursor del receptor de endotelina B (ET-B) (tipo endotelina receptor no selectivo); (1891:) endotelina B proteína similar a receptor 2 precursor (ETBR-LP-2) (G-receptor acoplado a proteína 37 1); (1892:) enzima convertidora de endotelina [Homo sapiens]; (1893:) enzima convertidora de endotelina 1 [Homo sapiens]; (1894:) enzima convertidora de endotelina isoforma 1A1c [Homo sapiens]; (1895:) enzima convertidora de endotelina 2 isoforma a [Homo sapiens]; (1896:) enzima convertidora de endotelina 2 isoforma b [Homo sapiens]; (1897:) enzima convertidora de endotelina -1 [Homo sapiens]; (1898:) enzima convertidora de endotelina 2A [Homo sapiens]; (1899:) enzima convertidora de endotelina 2B [Homo sapiens]; (1900:) enzima convertidora de endotelina 1 [Homo sapiens]; (1901:) receptor de endotelina de tipo A [Homo sapiens]; (1902:) endotelina receptor de tipo B isoforma 1 [Homo sapiens]; (1903:) endotelina receptor de tipo B isoforma 2 [Homo sapiens]; (1904:) endotelina-1 precursor receptor (endotelina A receptor) (ET-A) (hET-AR) (ETA-R); (1905:) enzima convertidora de endotelina [Homo sapiens]; (1906:) enzima conversora de endotelina 1 (ECE-1); (1907:) enzima convertidora de endotelina 2 (ECE-2); (1908:) enzima convertidora de endotelina 2B [Homo sapiens]; (1909:) enzima convertidora de endotelina, isoforma ECE-1 a [Homo sapiens]; (1910:) Enzima convertidora de endotelina, ECE-1 isoforma b [Homo sapiens]; (1911:) enzima convertidora de endotelina; (1912:) enzima convertidora de endotelina 1c [Homo sapiens]; (1913:) enzima convertidora de endotelina-2C [Homo sapiens]; (1914:) enzima convertidora de tipo endotelina 1 (Proteína XCE); (1915:) enzima convertidora de endotelina 1 [Homo sapiens]; (1916:) enzima convertidora de endotelina ECEL1 [Homo sapiens]; (1917:) enolasa 1 [Homo sapiens]; (1918:) enolasa 2 [Homo sapiens]; (1919:) enolasa 3 [Homo sapiens]; (1920:) enoilo-CoA hidratasa: 3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa; (1921:) enoilo-coenzima A, hidratasa/3-hidroxiacilo coenzima A deshidrogenasa [Homo sapiens]; (1922:) enterocito factor de diferenciación asociado EDAF-1 [Homo sapiens]; (1923:) enteroquinasa precursor [Homo sapiens]; (1924:) enyol-CoA: hidratasa/3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa; (1925:) eosinófilos serina proteasa [Homo sapiens]; (1926:) eosinófilos serina proteasa 1 variante de empalme [Homo sapiens]; (1927:) efrina receptor EphB2 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (1928:) receptor efrina EphB2 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (1929:) efrina tipo A receptor 1 precursor (proteína tirosina receptor de quinasa EPH); (1930:) Efrina tipo A receptor 10 precursor; (1931:) Efrina tipo A receptor 2 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína ECK) (quinasa de células epiteliales); (1932:) Efrina tipo A precursor del receptor 3 (quinasa de tirosina de receptor de proteína ETK1) (HEK) (HEK4); (1933:) Efrina tipo A precursor del receptor 4 (quinasa de tirosina de receptor de proteína SEK) (quinasa de tirosina de receptor de proteína HEK8); (1934:) Efrina tipo A receptor 5 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína EHK-1) (EPH homología quinasa 1) (quinasa de tirosina receptor de proteína HEK7); (1935:) Efrina tipo A precursor del receptor 6 (quinasa de tirosina de receptor de proteína EHK-2) (EPH homología quinasa 2); (1936:) Efrina tipo A precursor del receptor 7 (quinasa de tirosina de receptor de proteína EHK-3) (EPH homología quinasa 3) (quinasa de tirosina de receptor de proteína HEK11); (1937:) Efrina tipo A precursor del receptor 8 (quinasa de tirosina de receptor de proteína EEK) (EPH- y quinasa relacionada con el ELK) (HEK3); (1938:) Efrina tipo B receptor 1 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína EPH-2) (NET) (HEK6) (ELK); (1939:) Efrina tipo B receptor 2 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína EPH-3) (DRT) (quinasa de tirosina de receptor de proteína HEK5) (ERK) (NY-REN-47 antígeno); (1940:) Efrina tipo B receptor 3 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína HEK-2); (1941:) Efrina tipo B receptor 4 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína HTK); (1942:) Efrina tipo B receptor 6 precursor (quinasa de tirosina de receptor de proteína defectuoso EPH-6) (HEP); (1943:) factor de crecimiento epidérmico (beta-urogastrona) [Homo sapiens]; (1944:) factor de crecimiento de receptor epidérmico de isoforma a [Homo sapiens]; (1945:) factor de crecimiento epidérmico receptor isoforma b [Homo sapiens]; (1946:) factor de crecimiento epidérmico receptor isoforma c [Homo sapiens]; (1947:) factor de crecimiento epidérmico receptor

isoforma d [Homo sapiens]; (1948:) factor de crecimiento epidérmico sustrato vía del receptor 15 [Homo sapiens]; (1949:) precursor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (quinasa de tirosina de receptor de proteína ErbB-1); (1950:) discoidina epitelial que contiene el dominio receptor 1 precursor (discoidina epitelial receptor del dominio 1) (quinasa de tirosina DDR) (quinasa de discoidina de tirosina de receptor) (quinasa de tirosina de proteína CAK) (quinasa de adhesión celular) (TRK E) (quinasa de tirosina de proteína RTK 6) (HGK2) (antígeno Cd167a); (1951:) hidratasa de epóxido 1 (hidratasa de epóxido microsómica) (hidratasa de epóxido); (1952:) hidratasa de epóxido 2 (hidratasa de epóxido soluble) (SEH) (hidratasa de epóxido) (hidratasa de epóxido citosólica) (CEH); (1953:) hidratasa de epóxido 2, citoplásmica [Homo sapiens]; (1954:) epsilon isoforma a de subunidad reguladora B56, proteína de fosfatasa 2A [Homo sapiens]; (1955:) epsilon-trimetilisina 2-oxoglutarato dioxigenasa [Homo sapiens]; (1956:) ER Lumen receptor de retención de proteína 1 (KDEL receptor 1) (KDEL endoplásmico receptor de retención de proteína de retículo 1) (MAPK putativo activador de proteína PM23); (1957:) ER lumen proteína de retención receptor 2 (KDEL receptor 2) (KDEL endoplásmico de retículo de proteína de retención receptor 2) (ERD2Proteína 1) (ELP-1); (1958:) ER Lumen proteína de retención receptor 3 (receptor KDEL 3) (KDEL endoplásmico de retículo de proteína de retención receptor 3); (1959:) ERO1 precursor de la proteína alfa (ERO1-lalfa) (Oxidoreductina-1-Lalfa) (oxidoreductina endoplasmática-1 proteína) (ERO1-L); (1960:) ERO1 precursor de la proteína beta (ERO1-Lbeta) (Oxidoreductina-1-Lbeta) (oxidoreductina endoplasmática-1 proteína B); (1961:) acilfosfatasa de eritrocito 1 isoforma a [Homo sapiens]; (1962:) acilfosfatasa de eritrocitos 1 isoforma b [Homo sapiens]; (1963:) eritrocitos de adenosina monofosfato desaminasa isoforma a 1A [Homo sapiens]; (1964:) adenosina de eritrocitos isoforma a monofosfato desaminasa 1B [Homo sapiens]; (1965:) adenosina de eritrocitos monofosfato de deaminasa isoforma 1C [Homo sapiens]; (1966:) eritropoyetina precursor del receptor (EPO-R); (1967:) estradiol 17 beta-deshidrogenasa 8 [Homo sapiens]; (1968:) Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 1 (17-beta-hidroxisteroide dehidrogenasa 1) (17-beta-HSD 1) (Placental17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) (20 alfa-hidroxisteroide dehidrogenasa) (20-alfa-HSD) (E2DH); (1969:) Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 12 (17-beta-HSD 12) (17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 12) (3-cetoacilo-CoA reductasa) (KAR); (1970:) Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 2 (HSD 17-beta-2) (Microsomal17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) (20 alfa-hidroxisteroide dehidrogenasa) (20-alfa-HSD) (E2DH); (1971:) receptor de estrógeno (ER) (receptor estradiol) (ER-alfa); (1972:) estrógeno receptor beta (ER-beta); (1973:) relacionados con los receptores de estrógenos alfa [Homo sapiens]; (1974:) receptor relacionado con el estrógeno gamma (estrógeno proteína 3 relacionada con el receptor) (ERR gamma-2); (1975:) etanolamina quinasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (1976:) etanolamina quinasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (1977:) ets variante del gen 6 [Homo sapiens]; (1978:) traducción eucariótica factor de iniciación de 2-alfa quinasa 1 (factor de iniciación eucariótico regulado por Heme eIF-2-alfa quinasa) (inhibidor regulado por Heme) (represor controlado por Heme) (HCR) (factor de iniciación de hemina sensible 2 alfa quinasa); (1979:) traducción eucariótica factor de iniciación de 2-alfa quinasa 2 [Homo sapiens]; (1980:) traducción eucariótica factor de iniciación de 2 alfa quinasa 3 precursor (PRKR retículo endoplasmático quinasa) (pancreático eIF2-alfaquinasa) (HsPEK); (1981:) traducción eucariótica factor de iniciación 4 gamma 2 (eIF4G 2) (eIF4G 2) (p97) (Proteína asociada por muerte 5) (DAP-5); (1982:) interleucina evolutivamente relacionada 1 beta de la enzima convertidora [Homo sapiens]; (1983:) Exostosina 2 (glucuroniltransferasa-galactosilo-proteoglican4-alfa-N-acetilglucosaminiltransferasa) (Alfa-1,4-N-acetilhexosaminiltransferasa EXTL2) (Alfa-GalNAcTEXTL2) (Proteína relacionada con EXT-2); (1984:) receptor extracelular de detección de calcio precursor (CaSR) (célula paratiroidea receptor sensible al calcio); (1985:) FAD sintetasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (1986:) FAD1 flavina adenina dinucleótido sintetasa homólogo (S. cerevisiae) [Homo sapiens]; (1987:) FADD-homóloga ICE/CED-3-proteasa [Homo sapiens]; (1988:) FAD-sintetasa (PP591) [Homo sapiens]; (1989:) FAD-sintetasa [Homo sapiens]; (1990:) Proteína FAM80B [Homo sapiens]; (1991:) familia con similitud de secuencia 80, miembro A [Homo sapiens]; (1992:) familia con similitud de secuencia 80, miembro B [Homo sapiens]; (1993:) Fanconi grupo anemia complementación D2 isoforma a [Homo sapiens]; (1994:) Fanconi grupo anemia complementación D2 isoforma b [Homo sapiens]; (1995:) Fanconi grupo anemia D2 proteína (Proteína FACD2); (1996:) anemia de Fanconi, grupo complementario G [Homo sapiens]; (1997:) Extremo de aguas arriba proteína de unión al elemento-2 (Proteína de unión FUSIBLE-2) (proteína reguladora de escisión de tipo KH) (KSRP) (p75); (1998:) farnesilo difosfato sintasa [Homo sapiens]; (1999:) enzima convertidora de proteínas farnesiladas 1 [Homo sapiens]; (2000:) enzima convertidora de proteínas farnesiladas 2 [Homo sapiens]; (2001:) farnesilo-difosfato farnesiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (enzima convertidora de proteína de dominio de muerte de interleucina 1 b-2 [Homo sapiens] 2002:) Fas-asociado; (2003:) Fas-asociado a través de dominio de muerte [Homo sapiens]; (2004:) hidrolasa de amida de ácido graso [Homo sapiens]; (2005:) enzima vinculante a AMP de ácido graso CoA de tipo ligasa [Homo sapiens]; (2006:) ácido graso coenzima A ligasa 5 [Homo sapiens]; (2007:) ácido graso desaturasa 2 [Homo sapiens]; (2008:) ácido graso omega-hidroxilasa (4A citocromo P450); (2009:) ácido graso sintasa [Homo sapiens]; (2010:) ácido graso coenzima A ligasa, de cadena larga 5 [Homo sapiens]; (2011:) FBP2 [Homo sapiens]; (2012:) Fc receptor de proteína 2 precursor (SH2 Proteína de anclaje de fosfatasa que contiene dominio 1) (Fc receptor homólogo 2) (FcRH2) (Proteína asociada a la translocación de inmunoglobulina del receptor 4); (2013:) Fc similar al receptor de proteína 5 precursor (gen asociado a translocación de inmunoglobulina receptor 2 proteína) (BXMAS1) (antígeno Cd307); (2014:) Felina virus de la leucemia subgrupo proteína relacionada con el receptor C 1 (Leucina de felina receptor del virus del subgrupo C) (hFLVCR); (2015:) ferredoxina 1 precursor [Homo sapiens]; (2016:) ferredoxina reductasa isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (2017:) ferredoxina reductasa isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (2018:) ferroquelatasa (protoporfirina) [Homo sapiens]; (2019:) ferroquelatasa [Homo sapiens]; (2020:) isoforma a ferroquelatasa a precursor [Homo sapiens]; (2021:) isoforma a ferroquelatasa b precursor [Homo sapiens]; (2022:) precursor ferroquelatasa [Homo sapiens];

(2023:) ferroquelatasa, precursor mitocondrial (protohemo ferro-liasa) (sintetasa Heme); (2024:) fibrinógeno, alfa polipéptido isoforma alfa preproteína [Homo sapiens]; (2025:) fibrinógeno, isoforma alfa polipéptido alfa-E preproteína [Homo sapiens]; (2026:) proteína de activación de fibroblastos, subunidad alfa [Homo sapiens]; (2027:) factor de crecimiento de fibroblastos 23 precursor [Homo sapiens]; (2028:) factor de de crecimiento de fibroblastos receptor 2 precursor (FGFR-2) (factor de crecimiento de queratinocito del receptor 2) (antígeno Cd332); (2029:) factor de crecimiento de fibroblastos receptor 3 precursor (FGFR-3) (CD333antígeno); (2030:) de crecimiento de fibroblastos receptor del factor de 4 precursor (FGFR-4) (CD334antígeno); (2031:) factor de crecimiento fibroblástico similar al receptor de 1 precursor (Proteína FGReceptor 1) (factor de crecimiento de fibroblastos receptor 5) (Proteína FGFR) (FGF homóloga del receptor del factor); (2032:) fibronectina 1 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (2033:) fibronectina 1 isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (2034:) fibronectina 1 isoforma 3 preproteína [Homo sapiens]; (2035:) fibronectina 1 isoforma 4 preproteína [Homo sapiens]; (2036:) fibronectina 1 isoforma 5 preproteína [Homo sapiens]; (2037:) fibronectina 1 isoforma 6 preproteína [Homo sapiens]; (2038:) fibronectina 1 isoforma 7 preproteína [Homo sapiens]; (2039:) FK506 y rapamicina proteína de unión (FKBP12) (RMN, 20 estructuras); (2040:) FK506 y rapamicina proteína de unión (FKBP12) (RMN, estructura minimizada promedia excluyendo interacciones electrostáticas); (2041:) FK506 y rapamicina proteína de unión (FKBP12) (RMN, estructura minimizada promedia); (2042:) FK506 proteína de unión 12-rapamicina Proteína asociada 1 [Homo sapiens]; (2043:) Proteína de unión FK506 5 [Homo sapiens]; (2044:) Proteína de unión a FK506 10 precursor (peptidilo-prolilo cis-transisomerasa) (PPlasa) (rotamasa) (Proteína kDa FK506 vinculante 65) (FKBP65) (inmunofilina FKBP65); (2045:) de unión a FK506-Proteína 1A (peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa) (PPlase) (rotamasa) (12 kDa FKBP) (FKBP12) (inmunofilina FKBP12); (2046:) FK506-Proteína de unión 1A [Homo sapiens]; (2047:) FK506-Proteína de unión 1 B (peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa 1B) (PPlasa 1 B) (rotamasa 1 B) (12,6 kDa FKBP) (FKBP-12,6) (Inmunofilina FKBP12.6) (h-FKBP-12); (2048:) FK506-Proteína de unión 1 B isoforma a [Homo sapiens]; (2049:) FK506-Proteína de unión 1 B isoforma b [Homo sapiens]; (2050:) FK506-Proteína de unión 2 precursor (peptidilo-prolilo cis-transisomerasa) (PPlasa) (rotamasa) (13 kDa FKBP) (FKBP-13); (2051:) FK506 Proteína de unión 3 (peptidilo-prolilo isomerasa cis-trans) (PPlasa) (rotamasa) (25 kDa FKBP) (FKBP-25) (rapamicina selectiva inmunofilina de 25 kDa); (2052:) FK506 Proteína de unión 4 [Homo sapiens]; (2053:) FK506 Proteína de unión 5 (peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa) (PPlasa) (rotamasa) (51 kDa FK506 Proteína vinculante) (FKBP-51) (54kDa progesterona inmunofilina asociada al receptor) (FKBP54) (P54) (antígeno FF1) (HSP90 vinculante inmunofilina) (Proteína regulada con andrógeno 6); (2054:) proteína de unión a FK506-6 [Homo sapiens]; (2055:) FK506-Proteína de unión a precursor 9 (peptidilo-prolilo cis-transisomerasa) (PPlasa) (rotamasa); (2056:) precursor del receptor de citocina FL (quinasa de tirosina de receptor de proteína FLT3) (quinasa de tirosina de células 1 STEM) (STK-1) (antígeno Cd135); (2057:) Proteína FLAD1 [Homo sapiens]; (2058:) FLAME-1 [Homo sapiens]; (2059:) FLAME-1-beta [Homo sapiens]; (2060:) FLAME-1-delta [Homo sapiens]; (2061:) FLAME-1-gamma [Homo sapiens]; (2062:) solapa específica de estructura de endonucleasa 1 [Homo sapiens]; (2063:) adenina dinucleótido de flavina sintetasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2064:) adenina dinucleótido de flavina sintetasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2065:) flavina que contiene monooxigenasa 1 [Homo sapiens]; (2066:) flavina que contiene monooxigenasa 2 (no funcional) [Homo sapiens]; (2067:) flavina que contiene monooxigenasa 4 [Homo sapiens]; (2068:) flavina que contiene monooxigenasa 5 [Homo sapiens]; (2069:) Flavín reductasa (FR) (NADPH dependiente de diaforasa) (NADPH-flavinreductasa) (FLR) (biliverdina reductasa B) (BVR-B) (biliverdina-IXbeta-reductasa) (proteína de unión a hemo verde) (GHBP); (2070:) FLICE Proteína inhibidora forma larga [Homo sapiens]; (2071:) Proteína FLJ00013 [Homo sapiens]; (2072:) Proteína FLJ00207 [Homo sapiens]; (2073:) Proteína FLJ00405 [Homo sapiens]; (2074:) FLJ11011 [Homo sapiens]; (2075:) Proteína FLJ12389 [Homo sapiens]; (2076:) FLJ13855 [Homo sapiens]; (2077:) Proteína FLJ20581 [Homo sapiens]; (2078:) Proteína FLJ21963 [Homo sapiens]; (2079:) receptor fMet-Leu-Fe (fMLP receptor) (N-formilo receptor del péptido) (FPR) (Péptido de N-formilo receptor quimioatrayente); (Receptor relacionado con FMLP-2080:) I (FMLP-RI) (lipoxina A4 receptor) (receptor LXA4) (formilo de péptido similar al receptor 1) (RFP) (HM63); (2081:) receptor relacionado con FMLP II (FMLP-R-II) (Formilo de péptido receptor 2); (2082:) quinasa de tirosina relacionada con fms 1 (factor de crecimiento endotelial vascular/receptor del factor de permeabilidad vascular) [Homo sapiens]; (2083:) folato hidrolasa 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2084:) folato hidrolasa 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2085:) folato precursor del receptor alfa (FR-alfa) (receptor de folato 1) (receptor de folato, adulto) (Proteína de adulto folato vinculante) (FBP) (antígeno de ovario asociado a tumor MOv18) (células KB FBP); (2086:) folato precursor beta receptor (FR-beta) (receptor de folato 2) (receptor de folato, fetal/de la placenta) (proteína de unión folato placentario) (FBP); (2087:) folato precursor del receptor gamma (FR-gamma) (receptor de folato 3); (2088:) hormona estimulante de folículo precursor receptor (FSH-R) (receptor folitropina); (2089:) sintasa folilpoliglutamato isoforma a precursor [Homo sapiens]; (2090:) sintasa folilpoliglutamato isoforma b [Homo sapiens]; (2091:) sintasa folilpoliglutamato, precursor mitocondrial (sintetasa folilpoli-gamma-glutamato) (FPGS) (Tetrahidrofolato sintasa) (Tetrahidrofolilpoliglutamato sintasa); (2092:) "Formimidoiltransferasa-ciclodeaminasa (formiminotransferasa-ciclodeaminasa) (FTCD) (LCHC1) [Incluye: glutamato formimidoiltransferasa (glutamato formiminotransferasa) (glutamato formiltransferasa); Formimidoiltetrahidrofolatociclodeaminasa (ciclodeaminasa Formiminotetrahidrofolato)]."; (2093:) formiminotransferasa ciclodeaminasa [Homo sapiens]; (2094:) gen tríada histidina frágil [Homo sapiens]; (2095:) frataxina isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (2096:) frataxina isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (2097:) ácido graso libre receptor 1 (G-receptor acoplado a proteína 40); (2098:) ácido graso libre receptor2 (G-receptor acoplado a proteína 43); (2099:) ácido graso libre receptor 3 (G-receptor acoplado a proteína 41); (2100:) rizado-1 precursor (Fz-1) (hFz1) (FzE1); (2101:) rizado-10 precursor (Fz-10) (hFz10) (FzE7); (2102:) rizado-2 precursor (Fz-2) (hFz2) (FzE2); (2103:) rizado 3-precursor (Fz-3) (hFz3); (2104:) rizado-4 precursor (Fz-

4) (hFz4) (FzE4); (2105:) rizado-5 precursor (Fz-5) (hFz5) (FzE5); (2106:) rizado-6 precursor (Fz-6) (hFz6); (2107:) rizado-7 precursor (Fz-7) (hFz7) (FzE3); (2108:) rizado-8 precursor (Fz-8) (hFz8); (2109:) rizado-9 precursor (Fz-9) (hFz9) (FzE6) (antígeno Cd349); (2110:) fructosamina 3 quinasa [Homo sapiens]; (2111:) fructosamina-3 relacionada con la quinasa de proteínas [Homo sapiens]; (2112:) fructosa-1,6-bisfosfatasa [Homo sapiens]; (2113:) fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 (D-fructosa-1,6-bisfosfato1-fosfohidrolasa 1) (FBPasa 1); (2114:) fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 [Homo sapiens]; (2115:) fructosa-1,6-bisfosfatasa 1 variante [Homo sapiens]; (2116:) fructosa-1,6-bisfosfatasa 2 [Homo sapiens]; (2117:) fructosa-1,6-bisfosfatasa isoenzima 2 (D-fructosa-1,6-bisfosfato1-fosfohidrolasa 2) (FBPasa 2); (2118:) fructosa-1,6-bisfosfatasa; (2119:) fructosa-6-fosfato, 2-quinasa /fructosa-2,6-bisfosfatasa [Homo sapiens]; (2120:) fructosa bifosfato aldolasa A (aldolasa de tipo muscular) (cancer de pulmones antígeno NY-LU-1); (2121:) fructosa bifosfato aldolasa B (aldolasa de tipo de hígado); (2122:) fructosa bifosfato aldolasa C (aldolasa de tipo cerebral); (2123:) fructosa-bifosfato aldolasa C [Homo sapiens]; (2124:) fucoquinasa [Homo sapiens]; (2125:) guaniltransferasa fucosa-1-fosfato [Homo sapiens]; (2126:) Fucosa-1-fosfato guaniltransferasa (fucosa pirofosforilasa PIB-L-) (PIB-L-fucosa difosforilasa); (2127:) fucosidasa, alfa-L-1, tejido [Homo sapiens]; (2128:) fucosidasa, alfa-L-2, plasma [Homo sapiens]; (2129:) fucosiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (2130:) osiltransferasa fuc-2 (estado secretor incluido) [Homo sapiens]; (2131:) fucosiltransferasa 3 (galactósido 3 (4)-L-fucosiltransferasa, grupo Lewisblood incluidos) [Homo sapiens]; (2132:) fucosiltransferasa 5 [Homo sapiens]; (2133:) fucosiltransferasa 8 isoforma a [Homo sapiens]; (2134:) fucosiltransferasa 8 isoforma b [Homo sapiens]; (2135:) fucosiltransferasa 8 isoforma c [Homo sapiens]; (2136:) Proteína relacionada con fukutina [Homo sapiens]; (2137:) fumarato hidratasa precursor [Homo sapiens]; (2138:) fumarilacetoacetasa (fumarilacetoacetato hidrolasa) (Beta-dicetonasa) (FAA); (2139:) fumarilacetoacetato hidrolasa (fumarilacetoacetasa) [Homo sapiens]; (2140:) furina (enzima de escisión de aminoácidos básicos emparejados) [Homo sapiens]; (2141:) furina precursor (enzima de escisión de residuo de aminoácido básico emparejado) (PACE) (enzima de procesamiento dibásica); (2142:) preproteína furina [Homo sapiens]; (2143:) Proteína fusionada de dedos homólogo (FT1); (2144:) FXYD dominio que contiene el regulador de transporte de iones 3 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (2145:) FXYD dominio que contiene el regulador de transporte de iones 3 isoforma a 2 precursor [Homo sapiens]; (2146:) FXYD ion que contiene el dominio regulador de transporte 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2147:) FXYD ion que contiene el dominio regulador de transporte 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2148:) FXYD regulador de transporte de iones que contiene el dominio 5 [Homo sapiens]; (2149:) FXYD regulador de transporte de iones que contiene el dominio 6 [Homo sapiens]; (2150:) regulador de transporte iónico que contiene dominio FXYD 7 [Homo sapiens]; (2151:) G receptor acoplado a proteína ácido biliar 1 [Homo sapiens]; (2152:) interactor de G-proteína de receptor acoplado a quinasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2153:) interactor de quinasa de receptor acoplado a G-proteína 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2154:) receptor acoplado a interactor de quinasa de G-proteína 2 isoforma 3 [Homo sapiens]; (2155:) Receptor acoplado a interactor de quinasa de G-proteína 2 isoforma 4 [Homo sapiens]; (2156:) ADN glicosilasa de timina específica a desajuste G/T; (2157:) Precursor de la proteína G6b; (2158:) factor de transcripción de proteína GA, subunidad alfa (60 kD) [Homo sapiens] vinculante; (2159:) GABA (A) Proteína asociada al receptor [Homo sapiens]; (2160:) Galactocerebrosidase precursor (GALCERasa) (galactosilceramidasa) (galactosilceramida beta-galactosidasa) (Galactocerebrosidasebeta-galactosidasa); (2161:) galactoquinasa (Galactosa quinasa); (2162:) galactoquinasa 1 [Homo sapiens]; (2163:) mutarotasa galactosa (aldosa 1-epimerasa) [Homo sapiens]; (2164:) galactosa-1-fosfato uridil transferasa [Homo sapiens]; (2165:) galactosa-1-fosfato uridil transferasa; (2166:) galactosa-1-fosfato uridililtransferasa (Gal-1-Puridililtransferasa) (UDP-glucosa -hexosa-1-fosfatouridililtransferasa); (2167:) uridililtransferasa galactosa-1-fosfato [Homo sapiens]; (2168:) galactosa-3-O-sulfotransferasa [Homo sapiens]; (2169:) galactosa-3-O-sulfotransferasa 2 (Gal3ST-2) (Galbeta1-3GalNAc3'-sulfotransferasa 2) (Beta-galactosa-3-O-sulfotransferasa 2) (Glicoproteína beta-Gal-3'-sulfotransferasa 2); (2170:) galactosa-3-O-sulfotransferasa 2 [Homo sapiens]; (2171:) galactosidasa, alfa [Homo sapiens]; (2172:) galactosidasa, beta 1 [Homo sapiens]; (2173:) Galactósido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 1 (PIB-L-fucosa: beta-D-galactósido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 1) (alfa (1,2) FT 1) (fucosiltransferasa 1) (grupo sanguíneo H alfa2-fucosiltransferasa); (2174:) galactósido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 2 (PIB-L-fucosa: beta-D-galactósido 2-alfa-L-fucosiltransferasa 2) (Alfa (1,2) FT 2) (Fucosilo-transferasa 2) (secretor grupo de sangre alfa-2-fucosiltransferasa) (secretor factor) (Se) (SE2); (2175:) galactósido 3 (4)-L-fucosiltransferasa (grupo sanguíneo Lewisalfa-4-fucosiltransferasa) (Lewis FT) (fucosiltransferasa 3) (FUCT- III); (2176:) Proteína asociada a galactosilo transferasa [Homo sapiens]; (2177:) galactosilceramidasa (CE 3.2.1.46) precursor - humana; (2178:) galactosilceramidasa isoforma a precursor [Homo sapiens]; (2179:) isoforma a galactosilceramidasa b precursor [Homo sapiens]; (2180:) Proteína de galactosilgalactosilxiloso 3-beta-glucuronosiltransferasa 1 (beta-1,3-glucuroniltransferasa 1) (glucuronosiltransferasa-P) (GlcAT-P) (UDP-GlcUA: glicoproteína beta-1,3-glucuroniltransferasa) (GlcUAT- PAG); (2181:) Galactosilgalactosilxiloso proteína 3-beta-glucuronosiltransferasa 2 (Beta-1,3-glucuroniltransferasa 2) (glucuronosiltransferasa-S) (GlcAT-S) (UDP-glucuronosiltransferasa-S) (GlcAT-D); (2182:) galactosilgalactosilxiloso proteína 3-beta-glucuronosiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (2183:) GalactosilGalactosilxiloso proteína 3-beta-glucuronosiltransferasa 3 (Beta-1,3-glucuroniltransferasa 3) (Glucuronosiltransferasa -I) (GlcAT-I) (UDP-GlcUA: Gal beta-1,3-Gal-R glucuroniltransferasa) (GlcUAT-I); (2184:) galanina receptor de tipo 1 (GAL1-R) (GALR1); (2185:) galanina receptor de tipo 2 (GAL2-R) (GALR2); (2186:) galanina receptor de tipo 3 (GAL3- R) (GALR3); (2187:) galactocerebrosidasa; (2188:) galectina 3 [Homo sapiens]; (2189:) GalNAc 4-sulfotransferasa [Homo sapiens]; (2190:) gamma isoforma a de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 isoforma un [Homo sapiens]; (2191:) gamma isoforma a de B55 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (2192:) gamma isoforma a de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2 isoforma un [Homo sapiens]; (2193:) gamma isoforma a de B56 subunidad reguladora, la

proteína fosfatasa 2A isoforma b [Homo sapiens]; (2194:) gamma isoforma a de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2A isoforma c [Homo sapiens]; (2195:) gamma isoforma a de B56 subunidad reguladora, la proteína fosfatasa 2A isoforma d [Homo sapiens]; (2196:) Gamma-aminobutírico tipo ácido receptor B, subunidad 1 precursor (GABA-B receptor 1) (GABA-B-R1) (Gb1); (2197:) Gamma-aminobutírico tipo ácido receptor B, subunidad 2 precursor (GABA-B receptor 2) (GABA-B-R2) (Gb2) (GABABR2) (receptor acoplado a G-proteína 51) (HG20); (2198:) gamma-butirotetrahidroxiacetiltransferasa [Homo sapiens]; (2199:) gamma-catenina [Homo sapiens]; (2200:) gamma-glutamilo carboxilasa [Homo sapiens]; (2201:) gamma-glutamilo hidrolasa (EC 3.4.19.9)-humana; (2202:) Gamma-glutamilo hidrolasa precursor (Gamma-Glu-X carboxipeptidasa) (conjugasa) (GH); (2203:) gamma-glutamilo hidrolasa precursor [Homo sapiens]; (2204:) gamma-glutamilttransferasa 1 precursor [Homo sapiens]; (2205:) "Gamma-glutamilttransferasa 5 precursor (Gamma-glutamyltranspeptidasa 5) (actividad 1 Gamma-glutamilo) (GGT-rel) [Contiene: Gamma-glutamilo 5 cadena pesada; cadena ligera Gamma-glutamilttransferasa 5]."; (2206:) Actividad gamma-glutamilttransferasa 1 [Homo sapiens]; (2207:) Actividad gamma-glutamilttransferasa 4 [Homo sapiens]; (2208:) "Gamma-glutamilo 1 precursor (Gamma-glutamilttransferasa 1) (GGT 1) (CD224 antígeno) [Contiene: Gamma-glutamilttransferasa 1 cadena pesada; Gamma-glutamilo 1 cadena ligera]."; (2209:) Proteína relacionada con transpeptidasa gamma-glutamilo; (2210:) Gamma-secretasa subunidad APH-1A (APH-1a) (Aph- 1 alfa) (factor presenilina-estabilización); (2211:) subunidad gamma-secretasa PEN-2 (Proteína potenciador de presenilina 2); (2212:) gangliósido específico de alfa-2, 8-polisialiltransferasa; (2213:) gástrico preproteína polipéptido inhibidor [Homo sapiens]; (2214:) gástrico precursor del receptor polipéptido inhibidor (GIP-R) (insulinotrópico dependiente de glucosa receptor polipéptido); (2215:) precursor gástrico de la lipasa [Homo sapiens]; (2216:) precursor gástrico triacilglicerol lipasa (lipasa gástrica) (GL); (2217:) gastrina/colecistoquinina de tipo receptor b (receptor CCK-B) (CCK-BR) (Colecistocinina-2 receptor) (CCK2-R); (2218:) liberador de gastrina péptido isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (2219:) gastrina-péptido liberador de la isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (2220:) liberador de gastrina péptido isoforma 3 preproteína [Homo sapiens]; (2221:) gastrina-receptor del péptido liberador (GRP-R) (bombesina receptor de preferencia por GRP); (2222:) GCNT2 [Homo sapiens]; (2223:) Proteína GCNT3 [Homo sapiens]; (2224:) GDNF receptor de la familia de alfa-1 precursor (TFG-alfa-1) (GDNF receptor alfa) (GDNFR-alfa) (TGF-relacionado beta-factor neurotrófico receptor 1) (RET ligando 1); (2225:) receptor de la familia GDNF alfa-2 precursor (TFG-alfa-2) (Neurturina receptor alfa) (NTNR- alfa) (NRTNR-alfa) (receptor del factor neurotrófico relacionado con TGF-beta-2) (beta receptor GDNF) (GDNFR- beta) (RET ligando 2); (2226:) GDNF receptor de la familia de alfa-3 precursor (TFG-alfa-3); (2227:) GDNF receptor de la familia de alfa-4 precursor (TFG-alfa-4) (Persefina receptor); (2228:) precursor alfa receptor de familia GDNF; (2229:) PIB-D-manosa-4,6-deshidratasa [Homo sapiens]; (2230:) Pirofosforilasa PIB-L-fucosa [Homo sapiens]; (2231:) PIB-manosa 4,6-deshidratasa [Homo sapiens]; (2232:) Pirofosforilasa PIB-manosa A [Homo sapiens]; (2233:) PIB-manosa pirofosforilasa B isoforma 1 [Homo sapiens]; (2234:) PIB-manosa pirofosforilasa B isoforma 2 [Homo sapiens]; (2235:) gelatinasa, colagenasa tipo IV {N-terminales} [humanos, neutrófilos, péptido parcial, 19 aa]; (2236:) gefirina [Homo sapiens]; (2237:) gefirina isoforma 1 [Homo sapiens]; (2238:) gefirina isoforma 2 [Homo sapiens]; (2239:) geranilgeranilo difosfato sintasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (2240:) geranilgeranilo difosfato sintasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (2241:) geranilgeranilo transferasa II [Homo sapiens]; (2242:) geranilgeranilo transferasa tipo 2 subunidad alfa (tipo geranilo geranilo II subunidad alfa) (Rab geranilgeranilottransferasa alfa subunidad) (Rab geranilo-geranilottransferasa subunidad alfa) (RabGG transferasa alfa) (Rab GGTasa alfa); (2243:) Geranilgeranilo transferasa tipo 2 de la subunidad beta (geranilo geranilo tipo II subunidad beta) (Rab geranilgeranilottransferasa subunidad beta) (Rab geranilo-geranilottransferasa subunidad beta) (Rab GGTasa beta); (2244:) precursor de grelina [Homo sapiens]; (2245:) GlcNac-1-P transferasa [Homo sapiens]; (2246:) precursor GlcNac-fosfottransferasa [Homo sapiens]; (2247:) globósido alfa-1,3-N-acetilgalactosaminilottransferasa 1 (Forssmanglicolipido proteína sintetasa); (2248:) glomulina [Homo sapiens]; (2249:) precursor del receptor de glucagón (GL-R); (2250:) péptido semejante al glucagón 1 precursor del receptor (GLP-1 receptor) (GLP-1-R) (GLP-1 R); (2251:) de tipo glucagón precursor del receptor del péptido C2 (GLP-2 receptor) (GLP-2R) (GLP-2R); (2252:) glucano (1,4-alfa), enzima de ramificación 1 (enzima glucógeno ramificación) [Homo sapiens]; (2253:) glucano, enzima de ramificación 1 variante [Homo sapiens]; (2254:) precursor glucocerebrosidasa [Homo sapiens]; (2255:) receptor de glucocorticoides (GR); (2256:) glucoquinasa (hexoquinasa 4) (hexoquinasa tipo IV) (HK IV) (HK4) (hexoquinasa -D); (2257:) isoforma a glucoquinasa 1 [Homo sapiens]; (2258:) isoforma a glucoquinasa 2 [Homo sapiens]; (2259:) isoforma a glucoquinasa 3 [Homo sapiens]; (2260:) glucoquinasa Proteína reguladora (regulador de la glucoquinasa); (2261:) glucoquinasa Proteína reguladora [Homo sapiens]; (2262:) glucosamina (N-acetilo)-6-sulfatasa precursor [Homo sapiens]; (2263:) glucosamina aminotransferasa fructosa-6-fosfato [Homo sapiens]; (2264:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 1, núcleo 2 (beta-1,6-N-acetilglucosaminilttransferasa) [Homo sapiens]; (2265:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 2, I-ramificación de la enzima isoforma A [Homo sapiens]; (2267:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 2, I-ramificación de la enzima isoforma B [Homo sapiens]; (2268:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 2, I-ramificación de la enzima isoforma C [Homo sapiens]; (2269:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 2, I-ramificación de la enzima, isoforma B [Homo sapiens]; (2270:) glucosaminilo (N-acetilo) transferasa 3, tipo mucina [Homo sapiens]; (2271:) glucosa fosfato isomerasa [Homo sapiens]; (2272:) transportador de glucosa 4 [Homo sapiens]; (2273:) glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) (G-6-Pasa); (2274:) glucosa-6-fosfatasa, la subunidad catalítica [Homo sapiens]; (2275:) de glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (G6PD); (2276:) glucosa-6-fosfato deshidrogenasa isoforma a [Homo sapiens]; (2277:) glucosa-6-fosfato deshidrogenasa isoforma b [Homo sapiens]; (2278:) "glucosidasa, alfa; neutral C [Homo sapiens]."; (2279:) glucuronidasa, beta [Homo sapiens];

(2280:) Glucuroniltransferasa [Homo sapiens]; (2281:) glucuroniltransferasa I [Homo sapiens]; (2282:) glutamato [NMDA] receptor subunidad 3A precursor (subtipo de receptor de N-metilo-D-aspartato NR3A) (NMDAR-L); (2283:) glutamato [NMDA] receptor subunidad 3B precursor (subtipo de receptor de N-metilo-D-aspartato NR3B) (NR3B) (NMDAR3B); (2284:) glutamato [NMDA] subunidad del receptor epsilon 1 precursor (N-metiloD-aspartato subtipo de receptor 2A) (NR2A) (NMDAR2A) (hNR2A); (2285:) glutamato [NMDA] subunidad del receptor epsilon2 precursor (N-metiloD-aspartato subtipo de receptor 2B) (NR2B) (NMDAR2B) (N-metiloD-aspartato receptor subunidad 3) (NR3) (hNR3); (2286:) glutamato [NMDA] subunidad del receptor epsilon 3 precursor (N-metilo D-aspartato subtipo de receptor 2C) (NR2C) (NMDAR2C); (2287:) glutamato [NMDA] subunidad del receptor epsilon4 precursor (N-metiloD-aspartato subtipo de receptor 2D) (NR2D) (NMDAR2D) (EB11); (2288:) glutamato [NMDA] subunidad del receptor zeta 1 precursor (N-metilo-D-aspartato subunidad del receptor NR1); (2289:) glutamato carboxipeptidasa 2 (glutamato carboxipeptidasa II) (glutamato membrana carboxipeptidasa) (mGCP) (dipeptidasa ácida vinculada N-acetilada alfa I) (NAALADasa I) (carboxipeptidasa Pteroilpoli-gamma-glutamato) (folilpoli-gamma-glutamato carboxipeptidasa) (FGCP) (Folatohidrolasa 1) (Próstata específica antígeno de membrana) (PSMA) (PSM); (2290:) glutamato descarboxilasa 1 (glutamato descarboxilasa 67 kDa isoforma a) (GAD-67) (67 kDa descarboxilasa del ácido glutámico); (2291:) glutamato descarboxilasa 1 isoforma a GAD25 [Homo sapiens]; (2292:) glutamato descarboxilasa 1 isoforma a GAD67 [Homo sapiens]; (2293:) glutamato descarboxilasa 2 [Homo sapiens]; (2294:) glutamato deshidrogenasa 1 [Homo sapiens]; (2295:) glutamato deshidrogenasa 1, precursor mitocondrial (GDH); (2296:) glutamato deshidrogenasa 2 [Homo sapiens]; (2297:) glutamato receptor 1 precursor (GluR-1) (GluR-A) (GluR-K1) (glutamato receptor ionotrópico, AMPA 1) (receptor glutamato selectivo por AMPA 1); (2298:) receptor de glutamato 2 precursor (GluR-2) (GluR-B) (GluR-K2) (receptor de glutamato ionotrópico, AMPA 2) (receptor glutamato selectivo por AMPA 2); (2299:) glutamato receptor 3 precursor (GluR-3) (GluR-C) (GluR- K3) (glutamato receptor ionotrópico, AMPA 3) (receptor glutamato selectivo por AMPA3); (2300:) glutamato receptor 4 precursor (GluR4) (GluR4) (GluR-D) (Glutamato receptor ionotrópico, AMPA 4) (AMPA selectivo del receptor de glutamato 4); (2301:) receptor de glutamato delta-1 precursor de la subunidad (GluR delta-1); (2302:) receptor de glutamato delta-2 precursor subunidad (GluR delta-2); (2303:) receptor de glutamato, ionotrópicos de kainato 1 precursor (Receptor de glutamato 5) (GluR5) (GluR5) (aminoácidos excitatorios receptor de ácido 3) (EAA3); (2304:) receptor de glutamato, ionotrópicos de kainato2 precursor (Receptor de glutamato 6) (GluR6) (GluR6) (aminoácidos excitatorios receptor de ácido 4) (EAA4); (2305:) receptor de glutamato, cainato ionotrópico 3 precursor (Receptor de glutamato 7) (GluR7) (GluR7) (aminoácidos excitatorios receptor de ácido 5) (EAA5); (2306:) receptor de glutamato, cainato ionotrópico 4 precursor (Receptor de glutamato KA1) (KA1) (aminoácidos excitatorios receptor de ácido 1) (EAA1); (2307:) receptor de glutamato, cainato ionotrópico 5 precursor (Receptor de glutamato KA2) (KA2) (aminoácidos excitatorios receptor de ácido 2) (EAA2); (2308:) glutamato-5-semideshidrogenasa aldehído (EC 1.2.1.41) - humano (fragmentos); (2309:) glutamato - cisteína ligasa subunidad catalítica (Gamma-glutamilcisteína sintetasa) (Gamma-ECS) (GCS cadena pesada); (Proteína reguladora 2310:) glutamato-cisteína ligasa [Homo sapiens]; (Ligasa 2311:) glutamato-cisteína, subunidad catalítica [Homo sapiens]; (Deshidrogenasa 2312:) glutámico gamma-semialdehído; (2313:) glutamina sa 2 [Homo sapiens]; (2314:) glutamina sa C [Homo sapiens]; (2315:) glutamina sintetasa [Homo sapiens]; (Precursor ciclotransferasa 2316:) glutaminilo-péptido [Homo sapiens]; (2317:) glutaminilo-ARNt sintetasa (glutamina - ARNt ligasa) (GlnRS); (2318:) glutaminilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (2319:) Glutaredoxina-2, precursor mitocondrial; (2320:) glutarilo-CoA deshidrogenasa [Homo sapiens]; (2321:) glutarilo-CoA DE- hidrogenasa, precursor mitocondrial (GCD); (2322:) glutarilo-coenzima A deshidrogenasa isoforma a precursor [Homo sapiens]; (2323:) glutarilo-coenzima A deshidrogenasa isoforma b precursor [Homo sapiens]; (2324:) glutatión peroxidasa [Homo sapiens]; (2325:) glutatión peroxidasa isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (2326:) glutatión peroxidasa isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (2327:) glutatión peroxidasa 4 isoforma precursor [Homo sapiens]; (2328:) glutatión peroxidasa 4 isoforma precursor b [Homo sapiens]; (Peroxidasa 4 isoforma precursor 2329:) glutatión C [Homo sapiens]; (2330:) El glutatión reductasa (EC1.6.4.2) (oxidada) Complejo con glutatión de disulfuro y NADP +; (2331:) El glutatión reductasa (EC1.6.4.2) carboximetilado en cys 58 complejo con la fosfato; (2332:) El glutatión reductasa (EC1.6.4.2) complejo con glutatión y fosfato unido covalentemente; (2333:) El glutatión reductasa (EC1.6.4.2) Modificado por BCNU (1,3-Bis(2-cloroetilo)-1-nitrosourea) en Cys 58 complejo con fosfato; (2334:) El glutatión reductasa (EC1.6.4.2) modificado por Hecnu (1-(2-cloroetilo)-3-(2-hidroxi-etilo)-1-nitrosourea) En Cys 58 complejo con fosfato; (2335:) glutatión reductasa [Homo sapiens]; (2336:) La glutatión reductasa, precursor mitocondrial (GR) (GRasa); (2337:) glutatión S-transferasa A1 [Homo sapiens]; (2338:) glutatión S-transferasa A3 [Homo sapiens]; (2339:) glutatión S-transferasa A4 (glutathion S-transferasa A4-4) (miembro GSTclase-alfa 4); (2340:) glutatión S-transferasa A4 [Homo sapiens]; (2341:) glutatión S-transferasa M1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2342:) glutatión S-transferasa M1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2343:) glutatión S-transferasa M3 [Homo sapiens]; (2344:) glutatión S-transferasa Mu 1 (GSTM1-1) (GST clasa-mu 1) (GSTM1a-1a) (GSTM1b-1b) (HB subunidad 4) (GTH4); (2345:) glutatión S-transferasa theta 1 [Homo sapiens]; (2346:) glutatión S-transferasa theta-1 (GST clase-theta-1) (Glutatióntransferasa T1-1); (2347:) glutatión transferasa [Homo sapiens]; (2348:) transferasa glutatión A4-4 [Homo sapiens]; (2349:) glutatión transferasa kappa 1 [Homo sapiens]; (2350:) transferasa glutatión T1-1 [Homo sapiens]; (2351:) glutatión transferasa zeta isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (2352:) glutatión transferasa zeta isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (2353:) glutatión transferasa zeta 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (Transferasa 2354:) glutatión; (2355:) gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (2356:) glicerol quinasa (ATP: glicerol 3-fosfotransferasa) (gliceroquinasa) (GK); (2357:) glicerol quinasa, testículo específico 1 (ATP: glicerol3-fosfotransferasa) (gliceroquinasa) (GK); (2358:) glicerol quinasa, testículo específico2 (ATP: glicerol3-fosfotransferasa) (gliceroquinasa) (GK); (2359:) glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 2 (mitocondrial) [Homo

sapiens]; (2360:) El glicerol-3-fosfato dehidrogenasa, precursor mitocondrial (GPD-M) (GPDH-M) (mtGPD); (2361:) glicina amidinotransferasa (L-arginina: glicina amidinotransferasa) [Homo sapiens]; (2362:) glicina amidinotransferasa, precursor mitocondrial (L-arginina: glicina amidinotransferasa) (Transamidinase) (AT); (2363:) glicina C-acetiltransferasa (2-amino-3-cetobutirato coenzima aligasa) [Homo sapiens]; (2364:) glicina precursor C-acetiltransferasa [Homo sapiens]; (2365:) sistema de escisión de glicina proteína H, precursor mitocondrial; (2366:) sistema de escisión de glicina proteína H (portador aminometilo) [Homo sapiens]; (2367:) glicina deshidrogenasa (descarboxilación) [Homo sapiens]; (2368:) glicina N-metiltransferasa [Homo sapiens]; (2369:) Glicina subunidad del receptor alfa-1 precursor (receptor de glicina 48 kDa subunidad) (Glicina receptor subunidad estricnina vinculante); (Precursor 2370:) Glicina subunidad del receptor alfa-2; (2371:) Glicina subunidad del receptor precursor alfa-3; (2372:) receptor de glicina precursor de la subunidad beta (Glicina receptor 58 kDasubunidad); (2373:) glicina-N-aciltransferasa isoforma a [Homo sapiens]; (2374:) glicina-N-aciltransferasa isoforma b [Homo sapiens]; (2375:) glicinasparaginasa; (2376:) glucógeno [almidón] sintasa, hígado; (2377:) glucógeno [almidón] sintasa, músculo; (2378:) "enzima de desramificación de glucógeno (deramificación de glucógeno) [Incluye: 4-alfa-glucanotransferasa (oligo-1,4-1,4-glucantransferasa); amilo-alfa-1,6-glucosidasa (amilo-1,6-glucosidasa) (Dextrin6-alfa-D-glucosidasa)]."; (2379:) glucógeno enzima desramificante [Homo sapiens]; (2380:) desramificación de enzima de glucógeno isoforma 1 [Homo sapiens]; (2381:) enzima de desramificación de glucógeno isoforma 2 [Homo sapiens]; (2382:) desramificación de enzima de glucógeno isoforma 3 [Homo sapiens]; (2383:) desramificación de enzima de glucógeno isoforma 4 [Homo sapiens]; (2384:) desramificación de enzima de glucógeno isoforma 6 [Homo sapiens]; (2385:) glucógeno fosforilasa [Homo sapiens]; (2386:) glucógeno fosforilasa, la forma del cerebro; (2387:) glucógeno fosforilasa, la forma del hígado; (2388:) glucógeno fosforilasa, la forma muscular (Miofosforilasa); (2389:) glucógeno sintasa quinasa 3 beta [Homo sapiens]; (2390:) glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK-3 beta); (2391:) enzima de desramificación de glucógeno [Homo sapiens]; (2392:) glicoforina A precursor [Homo sapiens]; (2393:) glicoproteína V (plaquetas) [Homo sapiens]; (2394:) glicoproteína-fucosilgalactosidealfa-N-acetilgalactosaminiltransferasa (CE 2.4.1.40) A1 alelo [validado]-humana; (2395:) glicosilfosfatidilinositol fosfolipasa específica D1 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (2396:) glicosilfosfatidilinositol fosfolipasa específica D1 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (2397:) péptido de glicilo N-tetradecanoiltransferasa 1 (Péptido N-miristoiltransferasa 1) (miristoilo-CoA: proteína N-miristoiltransferasa 1) (NMT 1) (Tipo I N-miristoiltransferasa); (2398:) glicilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (2399:) glioxalasa I [Homo sapiens]; (2400:) glioxilato reductasa/hidroxipiruvato reductasa [Homo sapiens]; (2401:) glioxilato reductasa/reductasa hidroxipiruvato; (2402:) GM2 precursor activador gangliósido [Homo sapiens]; (2403:) Golgi autoantígeno, golgin subfamilia A, 2 [Homo sapiens]; (2404:) golgin autoantígeno, golgin subfamilia b, macrogolgin (señal con transmembrana), 1 [Homo sapiens]; (2405:) reensamblaje de apilamiento de proteína Golgi 1 [Homo sapiens]; (2406:) Golgi-específica brefeldina A-resistencia de nucleótidos de guanina factor de intercambio 1 (BFA resistente GEF 1); (2407:) Golli-MBP isoforma 1 [Homo sapiens]; (2408:) Golli-MBP isoforma 2 [Homo sapiens]; (2409:) hormona liberadora de gonadotropina II receptor (tipo II del receptor de GnRH) (GnRH-II-R); (2410:) receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (receptor de GnRH) (GnRH-R); (2411:) D enzima carboxipeptidasa gp180 [Homo sapiens]; (2412:) GPI manosiltransferasa 1 (GPI manosiltransferasa I) (GPI-MT-I) (clase biosíntesis de proteínas M fosfatidilinositol-glicano) (PIG-M); (2413:) GPI manosiltransferasa 2 (GPI manosiltransferasa II) (GPI-MT-II) (clase biosíntesis V Proteína fosfatidilinositol-glicano) (PIG-V); (2414:) GPI componente transamidasa PIG-T precursor (fosfatidilinositol-glicano clase biosíntesis de proteínas T); (2415:) anclaje GPI transamidasa precursor (GPI transamidasa) (Proteína K clase biosíntesis de fosfatidilinositol-glicano) (PIG-K) (hGPI8); (2416:) G-proteína del receptor de ácido biliar acoplada 1 (de tipo membrana receptor para ácido biliar) (M-BAR) (hGPCR19) (BG37) (hBG37); (2417:) receptor acoplado a G-proteína 120 (G-receptor acoplado a proteína PGR4) (G-receptor acoplado a proteína GT01) (G-proteína del receptor 129 acoplado); (2418:) receptor acoplado a G-proteína 143 (albinismo ocular tipo 1 proteína); (2419:) receptor acoplado a G-proteína 15 (BOB); (2420:) receptor acoplado a G-proteína 56 precursor (Proteína TM7XN1); (2421:) receptor acoplado a G-proteína 64 precursor (proteína 6 de epidídimo específico) (receptor HE6); (2422:) receptor acoplado a G-proteína 98 precursor (susceptibilidad audiogénica proteína 1 homólogo) (G-receptor muy grande acoplado a proteína 1) (síndrome de Usher proteína de tipo 2C); (2423:) familia del receptor de grupo C precursor 5 miembro B acoplado a G-proteína (gen retinoico inducido por ácido de proteína 2) (RAIG-2) (A-69G12.1); (2424:) familia C de receptor acoplado a G-proteína grupo 5 miembro C precursor C (gen retinoico inducido por ácido proteína 3) (RAIG-3); (2425:) G-proteína de familia C de receptor acoplado a grupo 5 miembro de D; (2426:) familia del receptor de C grupo 6 acoplado a G-proteína de miembro de un precursor (hGPCR6A) (G-receptor acoplado a proteína 33) (hGPCR33); (2427:) proteína 1 de cabeza granulada homólogo (factor de transcripción CP2 2) (factor de transcripción LBP-32) (NH32) (mamífero de cabeza granulada); (2428:) granulocitos precursor del receptor del factor estimulante de colonias (G-CSF-R) (antígeno Cd114); (2429:) macrófagos de granulocitos precursor de factor estimulante de colonias receptor cadena alfa (GM-CSF-R-alfa) (GMR) (antígeno Cd116) (CDw116); (2430:) granzima A precursor (linfocitos T citotóxicos proteínasa 1) (factor Hanukkah) (factor H) (HF) (granzima-1) (CTL triptasa); (2431:) granzima precursor b (células T serina proteasa 1-3E) (linfocitos T citotóxicos proteínasa 2) (Linfocitos proteasa) (SECT) (granzima-2) (catepsina G 1) (CTSG1) (CTLA-1) (Proteína de limfocito humano) (HLP) (C11); (2432:) precursor b granzima [Homo sapiens]; (2433:) granzima H precursor (linfocitos T citotóxicos proteínasa) (Catepsina G 2) (CTSG2) (CCP-X) (serina citotóxica proteasa C) (CSP-C); (2434:) granzima precursor M [Homo sapiens]; (2435:) opina sensible al verde (pigmento fotorreceptor cono verde); (2436:) Grupo 3 fosfolipasa secretora precursor A2 (Grupo III fosfolipasa secretora A2) (fosfatidilcolina 2-acilhidrolasa GIII) (GIIIPLA2); (2437:) grupo III secretada fosfolipasa A2 [Homo sapiens];

(2438:) factor de crecimiento unido al receptor proteína 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2439:) factor de crecimiento unido al receptor proteína 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2440:) hormona de crecimiento isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (2441:) hormona de crecimiento isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (2442:) hormona de crecimiento 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (2443:) hormona de crecimiento 1 isoforma 4 [Homo sapiens]; (2444:) hormona de crecimiento 1 isoforma A5 [Homo sapiens]; (2445:) Crecimiento precursor receptor de la hormona (receptor GH) (Somatotropinreceptor) [Contiene:) proteína de unión a hormona de crecimiento (GH-proteína de unión) (GHBP) (Proteína de unión de suero)]; (2446:) Crecimiento receptor secretagogo de la hormona de tipo 1 (GHS-R) (receptor de GH-péptido de liberación) (GHRP) (receptor de grelina); (2447:) Crecimiento precursor del receptor hormona liberadora de hormona (receptor de GHRH) (receptor GRF) (GRFR); (2448:) Proteína inhibidora del crecimiento 17 [Homo sapiens]; (2449:) Sintasa G-T3; (2450:) GTP ciclohidrolasa I [Homo sapiens]; (2451:) GTP ciclohidrolasa 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2452:) GTP ciclohidrolasa 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2453:) GTP ciclohidrolasa 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (2454:) GTP ciclohidrolasa I (GTP-CH- I); (2455:) GTP ciclohidrolasa I [Homo sapiens]; (2456:) GTPasa activadora de Rap/RanGAP dominio 1 similar a la isoforma 1 [Homo sapiens]; (2457:) GTPasa activadora de Rap/RanGAP dominio 1 similar a la isoforma 2 [Homo sapiens]; (2458:) precursor GTPasa Eras (Eras) (Ras expresado por célula madre embrionaria celular); (2459:) GTPasa precursor HRAS (transformación de la proteína P21) (P21 ras) (HRA-1) (cH-ras); (2460:) GTPasa Kras (KRas 2) (Ki-Ras) (cK-ras) (c-Ki-ras); (2461:) GTPasa NRas precursor (Transformación de Proteína N-Ras); (2462:) GTP-Proteína de unión RIT1 (Proteína Ras expresada en muchos tejidos) (Ras sin proteína CAAX 1); (2463:) desaminasa guanina [Homo sapiens]; (2464:) guanina intercambio de nucleótidos de factor de P532 [Homo sapiens]; (2465:) guanosina monofosfato reductasa [Homo sapiens]; (2466:) ciclasa de guanilato 1, soluble, alfa 2 [Homo sapiens]; (2467:) ciclasa de guanilato activador 1A (retina) [Homo sapiens]; (2468:) "precursor activador de adenilato 2B guanilato [Contiene:) Guaniloateciclase C-péptido activador 2 (ciclase de guanilato péptido activador C II) (GCAP-II); uroguanilina (UGN)]."; (2469:) ciclase de guanilato soluble de la subunidad alfa-2 (GCS-alfa-2); (2470:) ciclase de guanilato soluble de la subunidad alfa-3 (GCS-alfa-3) (guaniloate ciclase soluble subunidad grande) (GCS-alfa-1); (2471:) ciclase de guanilato soluble subunidad beta-1 (GCS-beta-1) (guaniloate ciclase soluble subunidad pequeña) (GCS-beta-3); (2472:) ciclase de guanilato soluble subunidad beta-2 (GCS-beta-2); (2473:) ciclase de guanilato: subunidad = alfa2; (2474:) "precursor guanilina (ciclase de guanilato activador 2A) (Guaniloate ciclase proteína activadora 1) (Gap-I) [Contiene:) HMW-guanilina; guanilina]."; (2475:) H (+) transporte de dos sectores ATPasa [Homo sapiens]; (2476:) H+-exportador ATPasa (CE 3.6.3.6) cadena D, vacuolar - humana; (2477:) H2A familia de la histona, miembro O [Homo sapiens]; (2478:) Proteína HACL1 [Homo sapiens]; (2479:) tumor de cabeza y cuello y metástasis relacionada con la proteína [Homo sapiens]; (2480:) Proteína de choque térmico 27 kDa 1 [Homo sapiens]; (2481:) Proteína de choque térmico 27 kDa 2 [Homo sapiens]; (2482:) Proteína de choque térmico de 70 kDa5 [Homo sapiens]; (2483:) Proteína de choque térmico-1 [Homo sapiens]; (2484:) tipo HEAT (PBS liasa) de repetición que contiene 1 [Homo sapiens]; (2485:) enterotoxina estable al calor precursor receptor (GC-C) (guaniloate ciclase intestinal) (receptor STA) (HSTAR); (2486:) dominio hect y RLD 5 [Homo sapiens]; (2487:) aciltransferasa hedgehog [Homo sapiens]; (2488:) hemo oxigenasa (desciclación) 1 [Homo sapiens]; (2489:) oxigenasa de hemo (desciclación) 2 [Homo sapiens]; (2490:) heparán sulfato (glucosamina)3-O-sulfotransferasa 5 [Homo sapiens]; (2491:) heparán sulfato (glucosamina) 3-O-sulfotransferasa 6 [Homo sapiens]; (2492:) sulfato de heparano 2-O-sulfotransferasa 1 [Homo sapiens]; (2493:) sulfato de heparán 3-O-sulfotransferasa - 1 precursor [Homo sapiens]; (2494:) heparán sulfato 6-O-sulfotransferasa [Homo sapiens]; (2495:) heparán sulfato 6-O-sulfotransferasa 3 [Homo sapiens]; (2496:) heparán sulfato D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 2 [Homo sapiens]; (2497:) heparán sulfato de D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 1 precursor [Homo sapiens]; (2498:) heparán sulfato de D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 3A1 [Homo sapiens]; (2499:) heparán sulfato D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 3B1 [Homo sapiens]; (2500:) heparán sulfato D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 4 [Homo sapiens]; (2501:) heparán sulfato de glucosamina 3-O-sulfotransferasa 1 precursor (heparán sulfato de D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 1) (Heparansulfato 3-O-sulfotransferasa 1) (H3-OST-1); (2502:) heparán sulfato de glucosamina sulfotransferasa 3-O- 3A1 (Heparansulfato D-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 3A1) (heparán sulfato3-O-sulfotransferasa 3A1) (H3-OST-3A); (2503:) heparán sulfato de glucosamina 3-O-sulfotransferasa 3B1 (Heparansulfato D-Glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 3B1) (heparán sulfato3-O-sulfotransferasa 3B1) (H3-OST-3B); (2504:) heparán sulfato de glucosamina 3-O-sulfotransferasa 5 (heparán sulfatado-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 5) (heparán sulfato3-O-sulfotransferasa 5) (H3-OST-5); (2505:) heparán sulfato de glucosamina 3-O-sulfotransferasa 6 (heparán sulfatado-glucosaminilo 3-O-sulfotransferasa 6) (heparán sulfato3-O-sulfotransferasa 6) (H3-OST-6); (2506:) heparanasa [Homo sapiens]; (2507:) "heparanasa precursor (heparanasa-1) (Hpa1) (Endo-glucoronidasa) [Contiene:) heparanasA8 kDa subunidad; heparanasa 50 kDa subunidad]."; (2508:) precursor heparanasa [Homo sapiens]; (2509:) heparanasa-2 (Hpa2); (2510:) heparán-sulfato de 6-O-sulfotransferasa 1 (HS6ST-1); (2511:) sulfato de heparán sulfotransferasa 6-O-2 (HS6ST-2); (2512:) heparán-sulfato de 6-O-sulfotransferasa 3 (HS6ST-3); (2513:) de unión a heparina de tipo EGF precursor del factor de crecimiento (HBEGF) (HBEGF) (Difteria receptor de la toxina) (DT-R); (2514:) hepática precursor triacilg- lycerol lipasa (lipasa hepática) (HL); (2515:) Hepatitis A virus receptor celular1 precursor (HAVcr-1) (T cellinmunoglobulina y mucina Proteína que contiene el dominio 1) (TIMD-1) (células T Proteína de membrana 1) (TIM-1) (TIM); (2516:) hepatocitos precursor del receptor del factor de crecimiento (receptor de HGF) (receptor Scatterfactor) (receptor SF) (receptor de HGF/SF) (Metproto-oncogén quinasa de tirosina) (c-Met); (2517:) hepatocitos factor nuclear 4-alfa (HNF-4-alfa) (Factor de transcripción Hnf-4) (factor de transcripción 14); (2518:) hepatocitos factor nuclear 4-gamma (HNF-4-gamma); (2519:) herpesvirus asociado proteasa específica de ubiquitina (HAUSP) [Homo sapiens]; (2520:) "pro-virus proteína Pol ancestral HERV-K_3q27.3 [Incluye:]

transcriptasa inversa (TA); ribonucleasa H (RNasa H); integrasa (IN)]."; (2521:) HERV-K_5q33.3 provirus ancestral Pro proteína (Pro Proteína HERV-K10) (HERV-K107 Pro proteína) (proteasa) (proteínasa) (PR); (2522:) "HERV-K_7P22.1 provirus ancestral Proteína Pol (HERV-K (HML-2.HOM) Polproteína) (HERV-K108 Proteína Pol) (HERV-K (C7) Proteína Pol) [Incluye:) transcriptasa inversa (TA); ribonucleasa H (RNasa H); integrasa (IN)]."; (2523:) heterogénea nuclear ribonucleo proteína AB isoforma a [Homo sapiens]; (2524:) ribonucleo heterógeno proteína nuclear AB isoforma b [Homo sapiens]; (2525:) hexoquinasa 1 [Homo sapiens]; (2526:) hexoquinasa 1 isoforma a HKI [Homo sapiens]; (2527:) hexoquinasa 1 isoforma a HKI-R [Homo sapiens]; (2528:) hexoquinasa 1 isoforma a HKI-ta/tb [Homo sapiens]; (2529:) hexoquinasa 1 isoforma a HKI-td [Homo sapiens]; (2530:) hexoquinasa 2 [Homo sapiens]; (2531:) hexoquinasa 3 [Homo sapiens]; (2532:) hexoquinasa -1 (hexoquinasa tipo I) (HK I) (forma de cerebro hexoquinasa); (2533:) hexoquinasa -2 (tipo hexoquinasa II) (HK II) (hexoquinasa de forma de músculo); (2534:) hexoquinasa -3 (tipo hexoquinasa III) (HK III); (2535:) hexosaminidasa A preproteína [Homo sapiens]; (2536:) hexosaminidasa B preproteína [Homo sapiens]; (2537:) Precursor deshidrogenasa hexosa-6-fosfato [Homo sapiens]; (2538:) Proteína HGD [Homo sapiens]; (2539:) "HHR6A (homólogo humano de RAD levadura 6);. Putativo"; (2540:) "HHR6B (homólogo humano de RAD levadura 6);. Putativo"; (2541:) inmunoglobulina epsilon de alta afinidad por el receptor precursor - subunidad alfa (FcERI) (receptor de IgE de Fc, subunidad alfa) (Fc-epsilonRI-alfa); (2542:) inmunoglobulina epsilon de alta afinidad receptor gamma-subunidad precursor (FceRI gamma) (IgE Fc receptor gamma-subunidad) (Fc-epsilonRI-gamma); (2543:) inmunoglobulina epsilon de alta afinidad subunidad del receptor beta (FcERI) (receptor de IgE de Fc, subunidad beta) (Fc receptor epsilon I-cadena beta); (2544:) inmunoglobulina gamma de alta afinidad receptor Fc I precursor (Fc-gamma RI) (FcRI) (IgG Fc receptor I) (antígeno Cd64); (2545:) interleucina de alta afinidad 8 receptor A (IL-8R A) (IL-8 receptor tipo 1) (CXCR-1) (antígeno Cd181) (CDw128a); (2546:) interleucina de alta afinidad-8 receptor b (IL-8R B) (CXCR-2) (GRO/MG-SAreceptor) (IL-8 receptor de tipo 2) (antígeno Cd182) (CDw128b); (2547:) precursor de alta afinidad del receptor del factor de crecimiento nervioso (quinasa de tirosina neurotrófica del receptor de tipo 1) (quinasa de tirosina transformante TRK1 proteína) (p140-TrkA) (TrkA); (2548:) AMPc de alta afinidad dependiente de 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 7A (HCP1) (TM22); (2549:) AMPc de alta afinidad específica y IBMX insensible a 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 8A; (2550:) AMPc de alta afinidad específica y IB-MX-insensible 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 8B (HSPDE8B); (2551:) transportador catiónico de alta afinidad aminoácido 1 (CAT1) (CAT1) (Sistema de Y + transportador de aminoácido básico) (leucemia retroviral ecotrópico homólogo del receptor) (ERR) (retrovirus ecotrópico receptor homólogo); (2552:) GMPc de alta afinidad específica a 3',5'-fosfodiesterasa cíclica 9A; (2553:) receptor histamina H1; (2554:) receptor histamina H2 (H2R) (receptor gástrico I); (2555:) histamina receptor H3 (HH3R) (G-proteína del receptor 97 acoplado); (2556:) histamina H4 receptor (HH4R) (GPRv53) (G-proteína receptor 105 acoplado) (GPCR105) (SP9144) (AXOR35); (2557:) histamina N-metiltransferasa (HMT); (2558:) histamina N-metiltransferasa [Homo sapiens]; (2559:) histamina N-metiltransferasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2560:) histamina N-metiltransferasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2561:) histamina N-metiltransferasa isoforma 3 [Homo sapiens]; (2562:) histamina variante N-metiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (2563:) histamina transferasa variante N-metilo-2 [Homo sapiens]; (2564:) histamina variante N-metiltransferasa 3 [Homo sapiens]; (N-metiltransferasa 2565:) histamina; (2566:) dominio fosfatasa ácida histidina que contiene 1 [Homo sapiens]; (2567:) Histidina dominio fosfatasa ácida que contiene 2A isoforma 4 [Homo sapiens]; (2568:) histidina amoniaco-liasa [Homo sapiens]; (2569:) histidina descarboxilasa [Homo sapiens]; (2570:) histidina nucleótidos tríada proteína de unión 1 [Homo sapiens]; (2571:) histidina miembro proteína tríada 5 [Homo sapiens]; (2572:) histidilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (2573:) histidilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (2574:) Histona HTATIP acetiltransferasa (60 kDa Tat Proteína interactiva) (Tip60) (Proteína interactiva VIH-1 Tat) (la cPLA (2)-proteína interactuante); (2575:) Histona MYST3 acetiltransferasa (MYST Proteína 3) (MOZ, YBF2/SAS3, SAS2 y TIP60 Proteína 3) (proteína de unión de factor de transcripción relacionado con Runt 2 (Proteína de dedo de cinc de la proteína 2) (Proteína monocítica con dedos de zinc de leucemia) Proteína de dedo de zinc 220); (2576:) Histona MYST4 acetiltransferasa (MYST Proteína 4) (MOZ, YBF2/SAS3, SAS2 y TIP60 Proteína 4) (histona acetiltransferasa MOZ2) (dedo de zinc de leucemia factor relacionado con la proteína monocítica) (Histona acetiltransferasa MORF); (2577:) histona acetiltransferasa PCAF (P300/factor asociado-CBP) (P/CAF) (histona acetilasa PCAF); (2578:) histona desacetilasa 2 [Homo sapiens]; (2579:) histona tallo-bucle proteína de unión [Homo sapiens]; (2580:) histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-79 específica (HistoneH3-K79 metiltransferasa) (H3-K79-HMTasa) (Proteína DOT1); (2581:) histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-9 específico 1 (Histona H3-K9 metiltransferasa 1) (H3-K9-HMTasa 1) (Supresor de variación 3-9 homólogo 1) (Su(var)3-9 homólogo 1); (2582:) histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-9 específica 3 (Histona H3-K9 metiltransferasa 3) (H3-K9-HMTasa 3) (Histona eucromática -lisina N-metiltransferasa 2) (transcripción 8 asociada a HLA-B) (Proteína G9a); (2583:) histona-lisina N-metiltransferasa, H3 lisina-9 específica 5 (Histona H3-K9 metiltransferasa 5) (H3-K9-HMTasa 5) (Histona eucromática -lisina N-metiltransferasa 1) (Eu-HMTasa1) (G9aProteína 1) (GLP1); (2584:) Proteína interactiva VIH-1 Tat, 60 kDa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2585:) Proteína interactiva VIH-1 Tat, 60 kDa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2586:) Proteína interactiva VIH-1 Tat, 60 kDa isoforma 3 [Homo sapiens]; (2587:) HLA de clase II de antígeno de histocompatibilidad, DP precursor de cadena alfa (cadena alfa de HLA-SB) (MHC de clase II DP3-alfa) (DP (W3)) (DP (W4)); (2588:) HLA-B asociada transcripción 8isoforma a [Homo sapiens]; (2589:) HLA-B asociada a transcripción 8isoforma b [Homo sapiens]; (2590:) HLA-dcalfa alfa 2 dominio (parcial) [Homo sapiens]; (2591:) hla-dralfa relacionada alfa 2 dominio [Homo sapiens]; (2592:) HMC quimasa I [Homo sapiens]; (2593:) Proteína HMGCRC [Homo sapiens]; (2594:) producto del gen hMLH1; (2595:) HMT1 hnRNP metiltransferasa 6 [Homo sapiens]; (2596:) hMYHalfa1 [Homo sapiens]; (2597:) hMYHalfa2 [Homo sapiens]; (2598:) hMYHalfa3 [Homo sapiens]; (2599:) hMYHalfa4 [Homo sapiens]; (2600:) hMYHbeta1 [Homo sapiens]; (2601:) hMYHbeta3

[Homo sapiens]; (2602:) hMYHbeta5 [Homo sapiens]; (2603:) hMYHgamma2 [Homo sapiens]; (2604:) hMYHgamma3 [Homo sapiens]; (2605:) hMYHgamma4 [Homo sapiens]; (2606:) Hnf1-alfa dimerización cofactor [Homo sapiens]; (2607:) homogentisato 1,2-dioxigenasa [Homo sapiens]; (2608:) "homogentisato 1,2-dioxigenasa; HGO [Homo sapiens]."; (2609:) dioxigenasa homogentisato [Homo sapiens]; (2610:) homólogo de reparación del ADN de levadura y el gen de la enzima de recombinación (RAD52); (2611:) homólogo de cadena larga levadura ácido graso poliinsaturado de elongación [Homo sapiens]; (2612:) homólogo del gen mutL de levadura; (2613:) Lipasa sensible a las hormonas (HSL); (2614:) lipasa sensible a hormona [Homo sapiens]; (2615:) HOYS7 [Homo sapiens]; (2616:) hPMS7 [Homo sapiens]; (2617:) H-proteína; (2618:) HSPC015 [Homo sapiens]; (2619:) HSPC140 [Homo sapiens]; (2620:) HSPC150 [Homo sapiens]; (2621:) HSPC153 [Homo sapiens]; (2622:) HSPC279 [Homo sapiens]; (2623:) HtrA serina peptidasa 1 [Homo sapiens]; (2624:) 26S humanos proteasoma subunidad p97 [Homo sapiens]; (2625:) humano arilsulfatasa A; (2626:) endotelina humana de la enzima convertidora-1 d isoforma a [Homo sapiens]; (2627:) gamma-glutamilo hidrolasa humana [Homo sapiens]; (2628:) Humanos de glutatión reductasa A34E, R37w mutante, disulfuro mezclado entre tripanotona y enzima; (2629:) Humanos de glutatión reductasa A34E, R37w mutante oxidado complejo de glutatión; (2630:) Humanos de glutatión reductasa A34E, R37w mutante, Complejo OxidizedTripanotone; (2631:) Humanos de glutatión Reductasa A34E, R37w Mutant, Glutathionilospemidina complejo s; (MU- TANTE 2632:) glutatión reductasa humana A34ER37W; (2633:) glutatión humana reductasa modificada por glutatión de dinitroso; (2634:) glutatión humana reductasa modificada por diglutatión-dinitroso-hierro; (2635:) homólogo humano de E. coli mutL producto génico, Swiss-Prot P23367 número de acces; (2636:) humano acetiltransferasa mamaria dihidrolipoamida, secuencia madura [Homo sapiens]; (2637:) Ubc9 humano; (2638:) enzima de conjugación a ubiquitina humana G2 EC 6.3.2.19. [Homo sapiens]; (2639:) huntingtina [Homo sapiens]; (2640:) huntingtina proteína de interacción 2 [Homo sapiens]; (2641:) huntingtina proteína de interacción; (2642:) hialuronano sintasa (EC 2.4.1.-)- humana; (2643:) hialuronano sintasa 3 [Homo sapiens]; (2644:) hialuronidasa-2 precursor (Hyal-2) (Hyaluronoglucosaminidasa-2) (LUCA-2); (2645:) hialuronoglucosaminidasa isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (2646:) hialuronoglucosaminidasa isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (2647:) hialuronoglucosaminidasa 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (2648:) hialuronoglucosaminidasa 1 isoforma 4 [Homo sapiens]; (2649:) hialuronoglucosaminidasa 1 isoforma A5 [Homo sapiens]; (2650:) hialuronoglucosaminidasa 1 isoforma A6 [Homo sapiens]; (2651:) hidroxiacilo isoforma a glutatión hidrolasa 1 [Homo sapiens]; (2652:) hidroxiacilo glutatión hidrolasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2653:) hidroxiacilo-coenzima A deshidrogenasa, tipo II isoforma 1 [Homo sapiens]; (2654:) hidroxiacilo-coenzima A deshidrogenasa, tipo II isoforma 2 [Homo sapiens]; (2655:) hidroxidelta-5-esteroide deshidrogenasa, 3 beta- y esteroide delta-isomerasa 1 [Homo sapiens]; (2656:) hidroxidelta-5-esteroide deshidrogenasa, 3 beta- y esteroide delta-isomerasa 2 [Homo sapiens]; (2657:) hidroximetilbilano sintasa [Homo sapiens]; (2658:) hidroximetilbilano sintasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2659:) hidroximetilbilano sintasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2660:) Sintasa hidroximetilbilano; (2661:) Hidroximetilglutarilo-CoA sintasa, citoplásmica (HMG-CoA sintasa) (coenzima A sintetasa 3-hidroxi-3-metilglutarilo); (2662:) sintasa hidroximetilglutarilo-CoA, precursor mitocondrial (HMG-CoA sintasa) (coenzima A sintetasa 3-hidroxi-3-metilglutarilo); (2663:) hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(NAD) [Homo sapiens]; (2664:) hidroxiesteroide (11-beta) dehidrogenasa 2 [Homo sapiens]; (2665:) hidroxiesteroide (17-beta) dehidrogenasa 1 [Homo sapiens]; (2666:) hidroxiesteroide (17-beta) dehidrogenasa 2 [Homo sapiens]; (2667:) hidroxiesteroide (17-beta) dehidrogenasa 4 [Homo sapiens]; (2668:) hidroxiesteroide (17-beta) dehidrogenasa 7 [Homo sapiens]; (2669:) hipoxantina fosfatasa foribosiltransferasa [Homo sapiens]; (2670:) hipoxantina fosforibosiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (2671:) hipoxantina-guanina (HGPRT) (HGPRTasa); (2672:) factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF1 alfa) (HIF1 alfa) (ARNT-Proteína de interacción) (Miembro de Proteína PAS 1) (MOP1); (2673:) factor inducible por hipoxia 1 inhibidor de la alfa (factor inducible por hipoxia asparagina hidroxilasa) (Factor de inhibición de HIF-1) (FIH-1); (2674:) factor inducible por hipoxia 1, alfa inhibidor subunidad [Homo sapiens]; (2675:) factor inducible por hipoxia 1, subunidad alfa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2676:) factor inducible por hipoxia 1, subunidad alfa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2677:) I beta 1-6 N-acetilglucosaminiltransferasa; (2678:) I beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa A forma [Homo sapiens]; (2679:) I beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa B forma [Homo sapiens]; (2680:) I beta-1,6-N-acetilglucosamina cosaminiltransferasa C forma [Homo sapiens]; (2681:) Proteína IARS2 [Homo sapiens]; (2682:) "i-beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa; enzima extensión poli-N-acetilo-lactosamina i-antígeno;. IGNT [Homo sapiens]"; (2683:) I-ramificación beta-1,6-acetilglucosaminiltransferasa familiapolipéptido 1 [Homo sapiens]; (2684:) I-ramificación beta-1,6-acetilglucosaminiltransferasa familiapolipéptido 2 [Homo sapiens]; (2685:) I-ramificación cosaminiltransferasa familiapolipéptido beta-1,6-acetilglucosamina 3 [Homo sapiens]; (2686:) I-ramificación enzima [Homo sapiens]; (2687:) ICE-LAP6 - humana; (2688:) ICE-LAP6; (2689:) ICH-1L; (2690:) ICH-1S; (2691:) Ich-2; (2692:) "precursor iduronato 2-sulfatasa (Alfa-L-iduronato sulfatosulfatasa) (Idursulfasa) [Contiene:] iduronato 2-sulfatasa 42 cadena kDa; iduronato 2-sulfatasa 14 cadena kDa."; (2693:) iduronato 2-sulfatasa; (2694:) I-FLICE [Homo sapiens]; (2695:) I-FLICE isoforma 2 [Homo sapiens]; (2696:) I-FLICE isoforma 3 [Homo sapiens]; (2697:) I-FLICE isoforma 4 [Homo sapiens]; (2698:) I-FLICE isoforma A5 [Homo sapiens]; (2699:) receptor IgG FcRn subunidad grande p51 precursor (FcRn) (Neonatal Fc receptor) (IgG Fc transportador receptor fragmento, la cadena alfa); (2700:) relacionados con IKK-quinasa epsilon [Homo sapiens]; (2701:) ilvB (bacteriana acetolactato sintasa) [Homo sapiens]; (2702:) ilvB (acetolactato sintasa bacteriana) isoforma 1 [Homo sapiens]; (2703:) ilvB (acetolactato sintasa bacteriana) isoforma 1 variante [Homo sapiens]; (2704:) ilvB (acetolactato sintasa bacteriana) isoforma 2 [Homo sapiens]; (2705:) Virus de la inmunodeficiencia tipo 1, el VIH-1 gp120 - humanos (fragmento s); (2706:) precursor del receptor inmunoglobulina alfa Fc (receptor IgA Fc) (CD89antígeno); (2707:) similar a inmunoglobulina del receptor 1 precursor que contiene el dominio; (2708:)

Importina-11 (Imp11) (Ran vinculante Proteína 11) (RanBP11); (2709:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal inactiva 50 (ubiquitina específica peptidasa inactiva 50); (2710:) indolamina-pirrol 2,3 dioxigenasa [Homo sapiens]; (2711:) indoltilamina N-metiltransferasa [Homo sapiens]; (2712:) óxido nítrico sintasa inducible; (2713:) inhibina alfa precursor subunidad [Homo sapiens]; (2714:) inhibina beta A precursor [Homo sapiens]; (2715:) inhibina beta B precursor subunidad [Homo sapiens]; (2716:) inhibidor de la ligera kappa polipéptido potenciador del gen en las células B, quinasa beta [Homo sapiens]; (2717:) inhibidor de la ligera kappa polipéptido potenciador del gen en las células B, gamma quinasa [Homo sapiens]; (2718:) inhibidor del factor nuclear kappa B quinasa de la subunidad alfa (I alfa kappa-Bquinasa) (IKBKA) (IKK-alfa) (IKK-A) (IkappaB quinasa) (I-kappa-B quinasa 1) (IKK1) (quinasa hélice-bucle-hélice conservado ubicuo) (factor nuclear NF-kappa-B inhibidor de la quinasa alfa) (NFKBIKA); (2719:) lipoilo interior dominio de humano piruvato deshidrogenasa (PDH) Complejo, RMN, 1 Estructura; (2720:) pirofosfatasa inorgánica (pirofosfato fosfo-hidrolasa) (PPasa); (2721:) Pirofosfatasa inorgánica 2, precursor mitocondrial (PPasa 2) (Pirofosfatasa SID6-306); (2722:) inosina monofosfato deshidrogenasa 2 [Homo sapiens]; (2723:) inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa) (Inosinatrifosfatasa) (Proteína del oncogen putativo hlc14-06-p); (2724:) inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 1 (IMP deshidrogenasa 1) (IMPDH-I) (expediente de PEI 1); (2725:) inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2 (IMP deshidrogenasa 2) (IMPDH-II) (expediente de PEI 2); (2726:) inositol 1,3,4,5,6-pentakisfosfato 2-quinasa [Homo sapiens]; (2727:) inositol 1,3,4-trifosfato 5/6 quinasa [Homo sapiens]; (2728:) inositol 1,3,4-trifosfato 5/6-quinasa; (2729:) inositol 1,4,5-trifosfato receptor, tipo 3 [Homo sapiens]; (2730:) inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinasa B - humana; (2731:) Inositol 1,4,5-trifosfato receptor de tipo 1 (receptor del tipo 1 inositol1,4,5-trifosfato) (receptor del tipo 1 InsP3) (IP3 receptor isoforma 1) (InsP3R1) (IP3R); (2732:) Inositol 1,4,5-trifosfato receptor de tipo 2 (tipo 2 receptor inositol1,4,5-trifosfato) (tipo 2 receptor InsP3) (IP3 receptor isoforma 2) (InsP3R2); (2733:) Inositol 1,4,5-trifosfato receptor de tipo 3 (tipo 3 inositol1,4,5- receptor trifosfato) (tipo 3 receptor InsP3) (IP3 receptor isoforma 3) (InsP3R3); (2734:) Inositol monofosfato fatasa (EC3.1.3.25) (Apoenzima); (2735:) Inositol monofosfatasa (IMPasa) (IMP) (Inositol-1 (OR4)-monofosfatasa) (myo-inositol de litio-sensible monofosfatasaA1); (2736:) Inositol monofosfatasa 2 (IMPasa 2) (IMP 2) (Inositol-1 (o 4)-monofosfatasa 2) (Myo-inositol monofosfatasa A2); (2737:) inositol polifosfato 1-fosfatasa (IPPasa) (IPP); (2738:) inositol polifosfato-1-fosfatasa [Homo sapiens]; (2739:) inositol polifosfato 4-fosfatasa, tipo 1 isoforma a [Homo sapiens]; (2740:) inositol polifosfato-4-fosfatasa, tipo 1 isoforma b [Homo sapiens]; (2741:) inositol polifosfato-4-fosfatasa, tipo II, 105 kDa [Homo sapiens]; (2742:) inositol (myo)-1 (O4)-monofosfatasa 1 [Homo sapiens]; (2743:) Inositol-pentakisfosfato 2-quinasa (Inositol-1,3,4,5,6-pentakisfosfato 2-quinasa) (Ins (1,3,4,5,6) P52-quinasa) (2 InsP5-quinasa) (IPK1 homólogo); (2744:) Inositol-tetraquisfosfato 1-quinasa (Inositol-trifosfato 5/6-cinasa) (Inositol 1,3,4-trifosfato 5/6-quinasa); (2745:) Inositol-trifosfato 3-quinasa A (Inositol 1,4,5-trifosfato3-quinasa A) (IP3K A) (IP3 3-quinasa A); (2746:) Inositol-trifosfatoO3-quinasa B (Inositol 1,4,5-trifosfato3-quinasa B) (IP3K B) (IP3 3-quinasa B) (IP3K-B); (2747:) Inositol-trifosfatoO3-quinasa C (Inositol 1,4,5-trifosfato3-quinasa C) (InsP 3-quinasa C) (IP3K-C); (2748:) receptor de insulina [Homo sapiens]; (2749:) "precursor del receptor de insulina (IR) (CD220 antígeno) [Contiene:) Insulina receptor subunidad alfa; insulina subunidad del receptor beta]."; (2750:) insulina sustrato receptor 1 [Homo sapiens]; (2751:) "precursor de proteína relacionado con receptor - insulina (IRR) (receptor relacionado con IR) [Contiene:) insulina cadena alfa de la proteína relacionada con el receptor; proteína relacionada con el receptor de la cadena beta de insulina]."; (2752:) receptor humano relacionado con insulina al receptor (fragmento); (2753:) Insulina enzima degradante (Insulisina) (insulinasa) (Insulina proteasa); (2754:) Enzima degradante de insulina [Homo sapiens]; (2755:) factor de crecimiento similar a la insulina 1 (somatomedina C) [Homo sapiens]; (2756:) "factor de crecimiento 1 precursor del receptor similar a la insulina (factor de crecimiento de insulina I receptor) (IGF-I receptor) (antígeno Cd221) [Contiene:) factor de crecimiento de insulina de la cadena alfa 1 del receptor; factor de crecimiento de insulina de cadena beta 1 receptor]."; factor de crecimiento (2757:) similar a la insulina 2 [Homo sapiens]; (2758:) receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 2 [Homo sapiens]; (2759:) insulisina [Homo sapiens]; (2760:) Proteína de membrana integral 2B (Proteína transmembrana de BRI) [Contiene: péptido amiloide ABri/Adan]; (2761:) Proteína de membrana 2C integral (Proteína transmembrana BRI3) (Proteína Cerebral 14) [Contiene:) CT-BRI3]; (2762:) Proteína integral de membrana 2C isoforma 1 [Homo sapiens]; (2763:) Proteína integral de membrana 2C isoforma 2 [Homo sapiens]; (2764:) Proteína integral de membrana 2C isoforma 3 [Homo sapiens]; (2765:) Proteína integral de membrana precursor DGCR2/IDD; (2766:) integrina cadena alfa, alfa6 [Homo sapiens]; (2767:) integrina alfa-1 (laminina y receptor de colágeno) (VLA-1) (CD49aantígeno); (2768:) integrina alfa-10 precursor; (2769:) integrina alfa-11 precursor; (2770:) integrina alfa-2 precursor (plaquetas membrana glicoproteína Ia) (GPIa) (receptor de colágeno) (VLA-2 cadena alfa) (antígeno Cd49b); (2771:) "integrina alfa-3 precursor (Proteína Galacto B3) (GAPB3) (VLA-3 cadena alfa) (FRP-2) (antígeno Cd49c) [Contiene:) integrina alfa-3 cadena pesada; integrina alfa-3 de cadena ligera]."; (2772:) integrina alfa-4 precursor (integrina alfa-IV) (VLA-4) (antígeno CD49d); (2773:) "integrina alfa-5 precursor (fibronectina receptor subunidad alfa) (integrina alfa-F) (VLA-5) (antígeno Cd49e) [Contiene:) Integrinalfa-5 de la cadena pesada; integrina alfa-5 cadena ligera]."; (2774:) "alfa-6 precursor de integrina (VLA-6) (antígeno Cd49f) [contiene: alfa-6 de cadena pesada de la integrina; Integrina alfa-6 de cadena ligera]."; (2775:) "integrina alfa-7 precursor [Contiene:) cadena pesada de alfa-7 integrina; integrina alfa-7 de la cadena ligera]."; (2776:) "integrina alfa-8 precursor [Contiene:) cadena pesada de alfa-8 integrina; integrina cadena alfa-8 luz]."; (2777:) integrina alfa-9 precursor (integrina alfa-RLC); (2778:) integrina alfa-D precursor (leucointegrina alfa D) (ADB2) (CD11dantígeno); (2779:) "precursor de integrina alfa-E (de la mucosa de linfocitos 1 antígeno) (HML-1 antígeno) (integrina alfa-IEL) (antígeno Cd103) [Contiene:) Integrinalfa-E cadena de luz; Integrina alfa-E de cadena pesada]."; (2780:) "precursor de integrina alfa-Ilb (plaquetas membrana de la glucoProteína Ilb) (GPalfa Ilb) (GPIIb) (antígeno Cd41) [Contiene:) cadena de integrina alfa-Ilbheavy; Integrina alfa-Ilb cadena ligera]."; (2781:)

integrina alfa-L precursor (la adhesión de leucocitos glicoproteína de cadena LFA-1 alfa) (LFA-1A) (asociado a la función leucocitaria cadena de molécula 1 alfa) (antígeno Cd11a); (2782:) glicoproteína precursor de integrina alfa-M (superficie celular MAC-1 subunidad alfa) (-3 CR cadena alfa) (leucocitos MO1 receptor de adhesión) (neutrófilos receptor adherencia) (b antígeno Cd11); (2783:) "alfa-V precursor de integrina (receptor de vitronectina subunidad alfa) (antígeno Cd51) [Contiene:] cadena pesada de integrina alfa-V; cadena Integrinalfa-V luz"; (2784:) integrina alfa-X precursor (la adhesión de leucocitos glicoproteína de cadena alfa p150,95) (leucocitos p150,95 receptor de adhesión) (Leu M5) (CD11cantígeno); (2785:) Proteína de unión 3 integrina beta 1 [Homo sapiens]; proteínas (2786:) integrina beta 1 de unión 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2787:) integrina beta-1 precursor (fibronectina subunidad del receptor beta) (integrina VLA-4 de la subunidad beta) (CD29 antígeno); (2788:) integrina beta-2 precursor (adhesión a la superficie de la célula glicoproteína sLFA-1/CR3/p150,95 subunidad beta) (Complemento receptor C3subunidad beta) (antígeno Cd18); (2789:) integrina beta-3 precursor (plaquetas de membrana de glicoproteína IIIa) (GPIIIa) (antígeno Cd61); (2790:) integrina beta-4 precursor (GP150) (antígeno Cd104); (2791:) integrina beta-5 precursor; (2792:) integrina beta-6 precursor; (2793:) integrina beta-7 precursor; (2794:) integrina beta-8 precursor; (2795:) quinasa vinculada por integrina [Homo sapiens]; (2796:) integrina vinculada por quinasa de proteína 1 (CIC-1) (59 kDasarina/treonina-quinasa de proteína) (p59ILK); (2797:) inter-alfa polipéptido H2 inhibidor globulina [Homo sapiens]; (2798:) molécula de adhesión intercelular 1 precursor [Homo sapiens]; (2799:) interferón, gamma [Homo sapiens]; (2800:) interferón, Proteína inducible gamma 30 preproteína [Homo sapiens]; (2801:) interferón-alfa/precursor de cadena alfa del receptor beta (IFN-alfa-REC); (2802:) interferón-alfa/beta precursor de cadena beta del receptor (IFN-alfa-REC) (Tipo I receptor de interferón) (IFN-R) (receptor interferón alfa/beta 2); (2803:) Precursor de cadena alfa del receptor interferón-gamma (IFN-gamma-R1) (antígeno Cd119) (CDw119); (2804:) Interferon-gamma precursor de cadena beta del receptor (Interferón-gamma receptor factor accesorio 1) (AF-1) (Interferón-gamma transductor 1); (2805:) precursor de la proteína inducida por interferón 17 kDa [Contiene:] Ubiquitina proteína de reactividad cruzada (hUCRP) (proteína inducida por interferón 15 kDa); (2806:) quinasa de proteína inducida por interferón, de doble hebra activada por ARN (quinasa de proteína inducible por interferón dependiente de ARN) (quinasa de proteína activada por ARN) (PKR) (quinasa p68) (quinasa de proteína P1/eIF-2A); (2807:) Proteína estimulada por interferón del gen 20 kDa (promielocítica leucemia nuclear proteína asociada cuerpo ISG20) (transcripción regulada por estrógeno 45 proteína); (2808:) interleucina 1 receptor antagonista de isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (2809:) interleucina 1 receptor antagonista de la isoforma 2 [Homo sapiens]; (2810:) interleucina 1 receptor antagonista de la isoforma 3 [Homo sapiens]; (2811:) interleucina 1 receptor antagonista isoforma 4 [Homo sapiens]; (2812:) interleucina 1, beta proteína [Homo sapiens]; (2813:) interleucina 18 proteína [Homo sapiens]; (2814:) interleucina 1-beta convertasa [Homo sapiens]; (2815:) interleucina convertasa 1-beta; (2816:) interleucina 1-beta de la enzima convertidora beta isoforma a; (2817:) interleucina 1-beta de la enzima convertidora delta isoforma a; (2818:) interleucina 1-beta de la enzima convertidora epsilon isoforma a; (2819:) interleucina 1-beta enzima de conversión isoforma gamma; (2820:) interleucina 1 beta enzima convertidora; (2821:) interleucina 6 isoforma a receptor 1 precursor [Homo sapiens]; (2822:) interleucina 6 isoforma a receptor 2 precursor [Homo sapiens]; (2823:) interleucina 8 precursor [Homo sapiens]; (2824:) interleucina 8 receptor beta [Homo sapiens]; (2825:) interleucina -1 beta de la enzima convertidora {N-término} [humana, Péptido Parcial, 23 aa]; (2826:) interleucina -1 receptor precursor Proteína accesorio (IL-1 Proteína de receptor accesorio (IL-1RAcP); (2827:) -1 interleucina de receptor tipo I de precursor (IL-1R-1) (IL-1RT1) (IL-1R-alfa) (p80) (antígeno Cd121a); (2828:) interleucina -1 receptor tipo II precursor (IL-1R-2) (IL-1R-beta) (antígeno Cd121b) (CDw121b); (2829:) interleucina -1 quinasa asociada al receptor 1 (IRAK-1); (2830:) interleucina -1 asociada al receptor quinasa 2 (IRAK-2); (2831:) interleucina -1 similar al receptor de 1 precursor (Proteína ST2); (2832:) interleucina -1 receptor 2 precursor (IL-1RrP2) (interleucina -1 de proteína relacionada con el receptor -2) (IL1R-RP2); (2833:) interleucina -10 receptor precursor de cadena alfa (IL-10R-A) (IL-10R1) (antígeno Cdw210a); (2834:) interleucina -10 receptor precursor de cadena beta (IL-10R-B) (IL-10R2) (familia de receptores de citocinas 2 miembro 4) (receptor de citocina de clase-II miembro 4) (CRF2-4) (antígeno Cdw210b); (2835:) interleucina -11 receptor precursor de cadena alfa (IL-11R-alfa) (IL-11 Ra); (2836:) interleucina -12 receptor precursor de cadena beta 1 (IL-12R-beta1) (interleucina -12 receptor beta) (IL-12 receptor componente beta) (IL-12Rb1) (CD212 antígeno); (2837:) interleucina -12 receptor precursor de cadena beta 2 (IL-12 receptor beta-2) (IL-12R- beta2); (2838:) interleucina -13 receptor alfa-1 precursor de cadena (interleucina -13-Proteína de unión) (antígeno Cd213a1); (2839:) interleucina -13 receptor alfa-2 precursor de cadena (interleucina -13-Proteína de unión) (antígeno Cd213a2); (2840:) interleucina -15 receptor precursor de cadena alfa (IL-15R-alfa) (IL-15RA); (2841:) interleucina -17 receptor A precursor (IL-17 receptor) (CD217antígeno) (CDw217); (2842:) interleucina -17 receptor precursor b (IL-17 receptor B) (IL-17RB) (interleucina -17B receptor) (receptor de IL-17B) (IL-17 receptor homólogo 1) (IL17Rh1) (IL17Rh1) (citoquinas receptor CRL4); (2843:) interleucina -17 receptor precursor C (IL-17 receptor C) (IL-17RC) (interleucina -17 similar al receptor de proteína) (IL-17RL) (interleucina -17 receptor homólogo) (IL17Rhom); (2844:) interleucina -17 receptor D precursor (IL-17 receptor D) (IL-17RD) (interleucina -17D receptor) (receptor de IL-17D) (IL17Rhom) (interleucina -17 Proteína del receptor) (SEF homólogo) (hsef); (2845:) interleucina -18 receptor 1 precursor (Proteína relacionada con el receptor de IL-1) (IL-1Rrp) (antígeno Cdw218a); (2846:) interleucina -18 receptor precursor proteína accesorio (IL-18 Proteína receptor acesorio) (IL-18RAcP) (interleucina -18 receptor proteína accesorio) (IL-18Rbeta) (IL-1R accesorio semejante a la proteína) (IL-1 RAcPL) (acesorio semejante a la proteína) (AcPL) (IL-1R7) (CDw218b antígeno); (2847:) interleucina -1B de la enzima convertidora [Homo sapiens]; (2848:) interleucina -2 receptor precursor de cadena alfa (IL2 alfa subunidad receptor) (IL2-Ra) (IL2-Ra) (p55) (antígeno TAC) (antígeno Cd25); (2849:) interleucina -2 receptor precursor de la subunidad beta (IL-2 receptor) (P70-75) (p75) (alta afinidad de IL-2 receptor subunidad beta)

(CD122antígeno); (2850:) interleucina -20 receptor precursor de cadena alfa (IL-20R-alfa) (IL-20R1) (familia de receptor es de citocinas 2miembro 8) (citoquinas receptor Clase-II miembro 8) (CRF2-8) (zcytor7); (2851:) interleucina -20 receptor precursor de cadena beta (IL-20R-beta) (IL-20R2); (2852:) Interleucina -21 precursor del receptor (IL-21R) (interleucina receptor novelo); (Alfa-2 precursor de cadena 2853:) interleucina -22 receptor (IL-22R-alfa-2) (interleucina 22-Proteína de unión) (IL22BP) (receptor de citocina de familia clase II miembro 10) (CRF2-10) (receptor de citoquina familia de tipo 2, soluble 1) (CRF2-S1); (2854:) interleucina -27 receptor precursor de cadena alfa (IL-27R-alfa) (WSX-1) (Tipo I T-cell receptor de citoquina) (TCCR) (CRL1 Proteína); (2855:) interleucina -28 receptor precursor de cadena alfa (IL-28R-alfa) (IL-28RA) (familia de receptor es de citocinas 2miembro 12) (miembro de citoquinas receptor clase-II 12) (CRF2-12) (interferón lambda receptor 1) (IFN-lambda R1) (interleucina probable o receptor de citoquinas 2); (2856:) interleucina -3 precursor de cadena alfa receptor (IL-3R-alfa) (CD123antígeno); (2857:) Interleucina -4 receptor precursor de cadena alfa (IL-4R-alfa) (CD124antígeno) [Contiene:] Soluble interleucina -4 receptor cadena alfa (sIL4Ralfa/prot) (IL-4-Proteína de unión) (IL-4-BP)]; (2858:) Interleucina -5 receptor precursor de cadena alfa (IL-5R-alfa) (CD125antígeno) (CDw125); (2859:) interleucina -6 receptor precursor de cadena alfa (IL-6R-alfa) (IL-6R1) (membrana glicoproteína 80) (gp80) (antígeno Cd126); (2860:) interleucina -6 receptor precursor de la subunidad beta (IL-6R-beta) (interleucina -6 transductor de señal) (membrana glicoproteína 130) (gp130) (oncostatina-M receptor subunidad alfa) (antígeno Cd130) (CDw130); (2861:) interleucina -7 receptor precursor de cadena alfa (IL-7R-alfa) (CD127antígeno) (CDw127); (2862:) interleucina -9 precursor del receptor (IL-9R) (antígeno Cd129); (2863:) interfotorreceptor matriz de proteoglicano 1 precursor (interfotorreceptor matriz de proteoglicano de 150 kDa) (MIP-150) (sialoProteína asociado con conos y bastones); (2864:) "precursor de colagenasa intersticial (metaloproteínasa de matriz-1) (MMP-1) (fibroblastos colagenasa) [Contiene:] 22 kDa intersticialcolagenasa; 27 kDa colagenasa intersticial."; (2865:) alcalina intestinal de precursor de la fosfatasa [Homo sapiens]; (2866:) intestinal esfingomielinasa alcalina [Homo sapiens]; (2867:) Enzima montaje clúster hierro-azufre isoforma ISCU1 [Homo sapiens]; (2868:) hierro-azufre montaje clúster enzima precursor a isoforma a ISCU2 [Homo sapiens]; (2869:) amiloide de los islotes precursor polipéptido [Homo sapiens]; (2870:) isocitrato deshidrogenasa [NAD] gamma subunidad, precursor mitocondrial (isocítrico deshidrogenasa) (NAD (+)- ICDH específico); (2871:) isocitrato deshidrogenasa [NADP] citoplásmico (deshidrogenasa citosólica NADP-isocitrato) (oxalosuccinato descarboxilasa) (IDH) (NADP (+)- ICDH específico) (IDP); (2872:) isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP +), soluble [Homo sapiens]; (2873:) isocitrato dehidrogenasa 3 (NAD +) precursor alfa [Homo sapiens]; (2874:) isopentenilodifosfato delta isomerasa [Homo sapiens]; (2875:) isopeptidasa T; (2876:) isopeptidasa T-3 [Homo sapiens]; (2877:) carboxilo isoprenilocisteina metiltransferasa [Homo sapiens]; (2878:) isovaleril coenzima A deshidrogenasa [Homo sapiens]; (2879:) homólogo E3 ubiquitina proteína ligasa (Itch) (Atrophina-1-Proteína de interacción 4) (AIP4) (NFE2-polipéptido asociado 1) (NAPP1); (2880:) Janus quinasa 3 [Homo sapiens]; (2881:) JmjC Proteína histona desmetilación que contiene el dominio -1B ([Histona - H3] lisina-36 desmetilasa 1 B) (F-box proteína 10/LRR-repetición) (F-caja y Proteína con repeticiones ricas en leucina 10) (F -box proteína FBL10) (Proteína JEMMA) (Jumonji Proteína motivo EMSY-interactor metiltransferasa que contiene el dominio) (de tipo CXXC zinc Proteína de dedo 2) (que contiene proteínas CXXC dominio 2); (2882:) JmjC Proteína histona desmetilación que contiene el dominio 2B (Jumonji dominio que contiene proteína 1 B) (Proteína Nuclear 5qNCA); (2883:) JmjC dominio que contiene proteína histona desmetilación 3B (Jumonji dominio que contiene proteína 2B); (2884:) JmjC dominio que contiene proteína de histona de desmetilación 3C (Jumonji dominio que contiene 2C proteína) (gen amplificado en proteínas células escamosas carcinoma 1) (GASC-1 de proteína); (2885:) JmjC que contiene dominio de proteína histona desmetilación 3D (Jumonji que contiene dominio de proteína 2D); (2886:) Proteína JRK [Homo sapiens]; (2887:) jub, Ajuba homólogo isoforma 1 [Homo sapiens]; (2888:) jub, Ajuba homólogo isoforma 2 [Homo sapiens]; (2889:) jun oncogén [Homo sapiens]; (2890:) unión plakoglobina [Homo sapiens]; (2891:) Proteína JUP [Homo sapiens]; (2892:) kalirin, RhoGEF quinasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (2893:) calirina, RhoGEF quinasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (2894:) calirina, RhoGEF quinasa isoforma 3 [Homo sapiens]; (2895:) calicreína 8 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (2896:) calicreína 8 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2897:) calicreína 8 isoforma 3 [Homo sapiens]; (2898:) calicreína 8 isoforma 4 [Homo sapiens]; (2899:) calicreína 5 precursor (Stratum corneum enzima triptica) (proteína 2calicreína) (KLK-L2); (2900:) calicreína 6 precursor (Proteasa M) (neurosina) (Zima) (SP59); (2901:) calicreína 7 precursor (HK7) (Stratum corneum enzima quimotriptica) (hscce); (2902:) calicreína relacionada con peptidasa 4 preproteína [Homo sapiens]; (2903:) calicreína relacionada con peptidasa 5 preproteína [Homo sapiens]; (2904:) calicreína relacionada con peptidasa 6 isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (2905:) calicreína relacionada con peptidasa 6 isoforma b [Homo sapiens]; (2906:) precursor calistatina (Serpin A4) (inhibidor calicreína) (inhibidor de proteasa 4); (2907:) de tipo Kappa receptor opioide (KOR-1); (2908:) Proteína KAT3 [Homo sapiens]; (2909:) Katanin p60 subunidad que contiene ATPasa-A1 (catanina p60 subunidad A1) (p60 katanin); (2910:) catanina p60 subunidad A1 [Homo sapiens]; (2911:) catanina p80 subunidad B 1 [Homo sapiens]; (2912:) KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) que contiene 1 [Homo sapiens]; (2913:) KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) que contiene 2 [Homo sapiens]; (2914:) KDEL proteína 1 que contiene motivo precursor; (2915:) KDEL proteína 2 precursor que contiene motivo; (2916:) Kelch Proteína ECH-asociado 1 (inhibidor citosólico de Nrf2) (Kelch proteína 19); (2917:) grupo sanguíneo Kell, metaloendopeptidasa [Homo sapiens]; (2918:) sulfato de queratano Gal-6-sulfotransferasa [Homo sapiens]; (2919:) Cetohexoquinasa (hepática fructocinasa); (2920:) Cetosamina-3-quinasa (fructosamina-3-quinasa proteína relacionada); (2921:) Proteína reguladora de tipo KH empalme (proteína de unión FUSE 2) [Homo sapiens]; (2922:) riñón y prolina hígado oxidasa 1 [Homo sapiens]; (2923:) inmunoglobulina de célula asesina similar a receptor de 2DL1 precursor (MHC clase I NK receptor de la célula) (transcripción asociado a asesina natural 1) (nkat-1) (p58 clones naturales asesinos del receptor de células CL-42/47.11) (receptor p58NK) (clase-I-p58.1

MHC receptor específico NK (CD158a antígeno); (2924:) célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DL2 precursor (receptor de células MHC CLASEI NK) (transcripción natural asesina asociada 6) (nkat-6) (p58 clon natural asesino receptor de células CL-43) (NK receptor p58); (2925:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DL3 precursor (MHC CLASEI NK receptor de la célula) (transcripción natural asesina asociada 2) (nkat-2) (NKAT2a) (NKAT2b) (receptor de células asesinas naturales clon CL-6) (p58 p58 receptor NK) (receptor NK p58.2 MHC clase-I-específico) (receptor asesino inhibidor C12-3) (KIR-023GB) (antígeno Cd158b); (receptor 103AS 2926:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DL4 precursor (MHC CLASEI NK receptor de células KIR103AS) (células asesinas inhibitorias) (KIR103AS) (G9P) (antígeno Cd158d); (2927:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DS1 precursor (receptor de células MHC CLASEI NK Eb6 Act1) (antígeno Cd158h); (2928:) celular similar a inmunoglobulina del receptor de 2DS2 precursor (receptor de células MHC claseI NK) (Transcripción natural asesina asociada 5) (p58 clon natural asesino receptor de células CL-49) (NKreceptor p58) (receptor NK nkat-5 asesino 183 Act1) (antígeno Cd158j); (2929:) células asesinas inmunoglobulina receptor 2DS3 precursor (receptor MHC claseI células NK) (transcripción natural asesina asociada 7) (NKAT- 7); (2930:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DS4 precursor (receptor de células MHC claseI NK) (transcripción natural asesina asociada 8) (nkat-8) (P58 clon natural asesino receptor de células CL-39) (NKreceptor p58) (CL- 17) (antígeno Cd158i); (2931:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 2DS5 precursor (MHC claseI NK receptor de la célula) (Transcripción natural asesina asociada 9) (nkat-9) (antígeno Cd158g); (2932:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 3DL1 precursor (MHC claseI NK receptor de la célula) (Transcripción natural asesina asociada3) (nkat-3) (p70 clon natural asesino del receptor de células CL-2/CL-11) (HLA BW4-específico del receptor inhibidor de células NK); (2933:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 3DL2 precursor (receptor de células MHC claseI NK) (Transcripción natural asesina asociada4) (nkat-4) (p70 clon natural asesino receptor de células CL-5) (CD158kantígeno); (2934:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 3DL3 precursor (Células asesinas receptor inhibidor 1) (antígeno Cd158z); (2935:) Célula asesina similar a inmunoglobulina del receptor de 3DS1 precursor (MHC claseI NK receptor de la célula) (transcripción asesina asociada natural 10) (nkat-10); (2936:) lectina de células asesinas como subfamilia de receptor miembro de F 1 (lectina receptor F1) (Activación correceptor NKp80); (2937:) quinasa receptor de dominio de inserto (un receptor de tipo III quinasa de tirosina) [Homo sapiens]; (2938:) quinasa interactuando statmina [Homo sapiens]; (2939:) quinasa de proteína relacionada, teloquina isoforma A7 [Homo sapiens]; (2940:) quinasa de proteína relacionada, teloquina isoforma A8 [Homo sapiens]; (2941:) quinasa, fosfoglicerato; (2942:) miembro de familia cinesina 23 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2943:) miembro de familia cinesina 23 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2944:) Quinesina KIF23 proteína (Proteína mitótica de tipo quinesina 1) (proteína de quinesina 5); (2945:) proteína de tipo quinesina KIFC1 (Quinesina de proteína 2) (Proteína relacionada con la quinesina PONH); (2946:) KiSS-1 receptor (KiSS-1 R) (receptor Kisspeptinas) (receptor de metastina) (G-receptor acoplado a proteína 54) (Hipogonadotropina-1) (hOT7T175); (2947:) KIAA0184 [Homo sapiens]; (2948:) Proteína KIAA0184 [Homo sapiens]; (2949:) variante de empalme KIAA0377 4 [Homo sapiens]; (2950:) KIAA0398 [Homo sapiens]; (2951:) KIAA0433 [Homo sapiens]; (2952:) Proteína KIAA0837 [Homo sapiens]; (2953:) Proteína KIAA0934 [Homo sapiens]; (2954:) Proteína KIAA1238 [Homo sapiens]; (2955:) Proteína KIAA1289 [Homo sapiens]; (2956:) Proteína KIAA1385 [Homo sapiens]; (2957:) Proteína KIAA1463 [Homo sapiens]; (2958:) Proteína KIAA1516 [Homo sapiens]; (2959:) Proteína KIAA1734 [Homo sapiens]; (2960:) Proteína KIAA1846 [Homo sapiens]; (2961:) Proteína KIAA1963 [Homo sapiens]; (2962:) Proteína KIAA1992 [Homo sapiens]; (2963:) Kruppel factor de 4 (intestinal) [Homo sapiens]; (2964:) cinureninasa (L-hidrolasa quinurenina) isoforma a [Homo sapiens]; (2965:) cinureninasa (hidrolasa-L quinurenina) isoforma b [Homo sapiens]; (2966:) cinureninasa (hidrolasa-L quinurenina); (2967:) quinurenina 3-monooxigenasa (quinurenina 3- hidroxilasa); (2968:) aminotransferasa quinurenina III [Homo sapiens]; (2969:) quinurenina aminotransferasa III isoforma 1 [Homo sapiens]; (2970:) quinurenina aminotransferasa III isoforma 2 [Homo sapiens]; (2971:) L-3-hidroxi-acilo-coenzima A deshidrogenasa precursor [Homo sapiens]; (2972:) "precursor hidrolasa lactasa-florizina (lactasa-glicosilceramidasa) [Incluye:) lactasa; florizina hidrolasa]."; (Hidrolasa 2973:) lactasa-florizina preproteína [Homo sapiens]; (2974:) lactato deshidrogenasa A [Homo sapiens]; (2975:) Lactosilceramida galactosiltransferasa 4-alfa-(alfa-1,4-galactosiltransferasa) (UDP-galactosa: beta-D-galactosilo-beta1-R4-alfa-D-galactosiltransferasa) (Alfa-1,4-N acetilglucosaminiltransferasa) (Alfa4Gal-T1) (globotriaosilceramida sintasa) (Gb3 sintasa) (CD77 sintasa) (P1/Pk sintasa); (2976:) Lactoilo glutatión liasa (Metilglioalasa) (Aldocetomutasa) (glioalasa I) (Glx I) (mutasa cetona-aldehído) (liasa metilglioal SD-lactoilglutatión); (2977:) leverina [Homo sapiens]; (2978:) lambda-cristalina [Homo sapiens]; (2979:) Lambda-cristalina homólogo; (2980:) Lamina receptor b (envoltura nuclear proteína integral de membrana interior) (LMN2R); (2981:) laminina alfa 3 subunidad isoforma a 1 [Homo sapiens]; (2982:) laminina alfa 3 subunidad isoforma 2 [Homo sapiens]; (2983:) laminina subunidad beta 3 precursor [Homo sapiens]; (2984:) laminina, gamma 2 isoforma a precursor [Homo sapiens]; (2985:) laminina, gamma 2 isoforma b precursor [Homo sapiens]; (2986:) Proteína LANCL2 [Homo sapiens]; (2987:) Sintetasa Proteína lantionina C-1 [Homo sapiens]; (2988:) desramificación enzimática lariat; (2989:) latrofilina-1 precursor (Alfa- independiente de calcio latrotoxina receptor 1) (Lectomedina-2); (2990:) latrofilina-2 precursor (independiente de calcio alfa-latrotoxina receptor 2) (latrofilina homólogo 1) (Lectomedina-1); (2991:) latrofilina-3 precursor (receptor alfa latrotoxina- independiente de calcio 3) (Lectomedina-3); (2992:) LBP-32 [Homo sapiens]; (2993:) LBP-9 [Homo sapiens]; (2994:) LCFA CoA ligasa [Homo sapiens]; (2995:) Proteína de unión 32 isoforma 1 [Homo sapiens]; (2996:) Proteína de unión 32 isoforma 2 [Homo sapiens]; (2997:) Lecitina retinol aciltransferasa (fosfatidicolina-retinolo-aciltransferasa); (2998:) lecitina retinol aciltransferasa [Homo sapiens]; (2999:) lecitina colesterol aciltransferasa precursor [Homo sapiens]; (3000:) preproteína legumaina [Homo sapiens]; (3001:) legumaturina

[Homo sapiens]; (3002:) leprecan 1 [Homo sapiens]; (3003:) leprecan 2 [Homo sapiens]; (3004:) precursor del receptor de leptina (LEP-R) (receptor OB) (OB-R) (HuB219) (antígeno Cd295); (3005:) leucina aminopeptidasa 3 [Homo sapiens]; (3006:) leucina proteoglicanos prolina enriquecido (leprecan) 1 [Homo sapiens]; (3007:) alfa-2-glicoproteína rica en leucina 1 [Homo sapiens]; (3008:) serina/treonina-quinasa de proteína rica en leucina de repetición 1; (3009:) receptor 4precursor acoplado a G-proteína rico en leucina que contiene repetición (receptor acoplado a G-proteína 48); (3010:) receptor 5precursor acoplado a G-proteína rico en leucina que contiene repetición (Huérfano receptor acoplado a G-proteína HG38) (receptor acoplado a G-proteína 49) (receptor acoplado a la G-proteína 67); (3011:) receptor acoplado G-proteína rico en leucina que contiene repetición A6 (VTS20631); (3012:) leucilo aminopeptidasa (EC 3.4.11.1)/proililo aminopeptidasa (EC3.4.11.5)- humano (fragmento); (3013:) leucilo cistinilo aminopeptidasa (cistinilo aminopeptidasa) (oxitocinasa) (OTasa) (aminopeptidasa membrana regulada a insulina) (aminopeptidasa sensible a la insulina) (IRAP) (aminopeptidasa placentaria leucina) (P-LAP); (3014:) leucemia precursor del receptor del factor inhibitorio (receptor LIF) (LIF-R) (antígeno Cd118); (3015:) de leucocitos precursor elastasa (elastasa-2) (neutrófilos elastasa) (PMN elastasa) (Bone serina proteasa ósea) (medulalasa) (elastasa de leucocitos humanos) (HLE); (3016:) Inmunoglobulina de leucocitos del receptor de la subfamilia A miembro 1 precursor (inmunoglobulina de leucocitos del receptor 6) (LIR-6) (CD85iantígeno); (3017:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor A miembro 2 precursor (inmunoglobulina de leucocitos del receptor 7) (LIR-7) (transcripción 1) (ILT-1) (antígeno Cd85H similar a inmunoglobulina); (3018:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor A miembro 3 precursor (inmunoglobulina de leucocitos del receptor 4) (LIR-4) (transcripción a inmunoglobulina 6) (ILT-6) (monocitos receptor inhibitorio HM43/HM31) (antígeno Cd85e); (3019:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor A miembro 4 precursor (similar a inmunoglobulina transcrito 7) (ILT-7) (CD85gantígeno); (3020:) inmunoglobulina de leucocitos del receptor de subfamilia B miembro 1 precursor (inmunoglobulina de leucocitos del receptor 1) (LIR-1) (similar a una inmunoglobulina transcripción 2) (ILT-2) (monocitos/macrofago inmunoglobulina receptor 7) (MIR-7) (antígeno Cd85j); (3021:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor B miembro 2 precursor (inmunoglobulina de leucocitos del receptor 2) (LIR-2) (inmunoglobulina transcripción 4) (ILT-4) (/ receptor macrofagoimmunoglobulinaa de monocitos 10) (MIR-10) (CD85d antígeno); (3022:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor B miembro 3 precursor (leucocitos inmunoglobulinaa receptor 3) (LIR-3) (inmunoglobulina transcripción 5) (ILT-5) (monocitos receptor inhibitorio HL9) (antígeno Cd85a); (3023:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor B miembro 4 precursor (leucocitos receptor similar a inmunoglobulina 5) (LIR-5) (inmunoglobulina transcripción 3) (ILT-3) (monocitos receptor inhibitorio HM18) (antígeno Cd85k); (3024:) inmunoglobulina de leucocitos subfamilia de receptor B miembro 5precursor (leucocitos receptor similar a inmunoglobulina 8) (LIR-8) (CD85c antígeno); (3025:) leucocitos precursor de quinasa de tirosina de receptor (quinasa de tirosina proteína 1); (3026:) asociada inmunoglobulina de leucocitos del receptor 1 precursor (de LAIR-1) (hLAIR1) (antígeno Cd305); (3027:) inmunoglobulina de leucocitos asociada a receptor 2 precursor (de LAIR-2) (antígeno Cd306); (3028:) leucotrieno A-4 hidrolasa (LTA-4 hidrolasa) (leucotrieno A (4) hidrolasa); (3029:) leucotrieno A4 hidrolasa [Homo sapiens]; (Precursor A-4 hidrolasa 3030:) leucotrieno; (3031:) leucotrieno A4 hidrolasa, LTA4 hidrolasa [humana, B-línea celular limfocítica Raji, péptido parcial, 21 aa]; (3032:) leucotrieno A4 hidrolasa; (3033:) leucotrieno receptor b4 [Homo sapiens]; (3034:) leucotrieno receptor b41 (LTB4-R 1) (P2Y purinoceptor 7) (P2Y7) (quimioatrayente 1) (G-receptor acoplado a proteína similar al receptor de 16); (3035:) receptor de leucotrieno B4 2 (LTB4-R2) (siete transmembranas receptor BLTR2) (leucotrieno BLT2 receptor b4) (receptor de LTB4 JULF2); (3036:) leucotrieno C4 sintasa (CE 6) humano; (3037:) leucotrieno C4 sintasa [Homo sapiens]; (3038:) Lice2 alfa [Homo sapiens]; (3039:) Lice2 beta cisteína proteasa [Homo sapiens]; (3040:) Lice2 gamma cisteína proteasa [Homo sapiens]; (3041:) ligasa III, ADN, dependiente de ATP precursor isoforma alfa [Homo sapiens]; (3042:) ligasa III, ADN, dependiente de ATP isoforma beta precursor [Homo sapiens]; (3043:) región de miembro 1 de proteínas de homólogo s (gen relacionado con diferenciación 14Proteína); (3044:) lipasa A precursor [Homo sapiens]; (Precursor 3045:) lipasa C [Homo sapiens]; (3046:) miembro de lipasa I precursor (Membrana asociada a la fosfolipasa fosfatidicácida selectiva A1-beta) (MPA-PLA1 beta) (LPD lipasa); (3047:) lipasa, gástrica [Homo sapiens]; (3048:) fosfato lípido de fosfohidrolasa 1 (ácido fosfatídico fosfatasa2a) (fosfatidato tipo fosfohidrolasa 2a) (PAP2a) (PAP2a) (PAP2-alfa); (3049:) fosfato de lípido fosfohidrolasa 2 (fosfatasa2c ácido fosfatídico) (fosfatidato fosfohidrolasa tipo 2c) (PAP2c) (PAP2c) (PAP2-gamma) (PAP2-G); (3050:) fosfato lípido fosfohidrolasa 3 (fosfatasa2b ácido fosfatídico) (fosfatidato fosfohidrolasa tipo 2b) (PAP2b) (PAP2b) (PAP2-beta) (factor de crecimiento endotelial vascular y la proteína inducible de colágeno tipo I) (VCIP); (3051:) lipina 1 [Homo sapiens]; (3052:) lipoamida componente aciltransferasa de ramificada cadena alfa-cetoácido deshidrogenasa, precursor mitocondrial (Dihidrolipoilisina-residuo (2-metilopropanoílo) transferasa) (E2) (transacilasa de dihidrolipoamida de cadena ramificada) (BCKAD E2 subunidad); (3053:) lipocalina2 [Homo sapiens]; (3054:) lipólisis estimulada a receptor de lipoproteína; (3055:) Lipoproteína precursor de la lipasa (LPL); (3056:) precursor Lipoproteína lipasa [Homo sapiens]; (3057:) Lipoproteína Lp(a) precursor [Homo sapiens]; (3058:) componente que contiene lipoílo X [Homo sapiens]; (3059:) lipoiltransferasa [Homo sapiens]; (3060:) lipoiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (3061:) Lipoiltransferasa 1, precursor mitocondrial (lipoato-proteína ligasa) (Proteína de la biosíntesis de lipoato) (lipoílo ligasa); (3062:) esterasa de carboxilo de hígado 1 precursor (acilo coenzima A: colesterolaciltransferasa) (ACAT) (esterasa de serina de monocitos/macrófagos) (hmse) (serina esterasa 1) (carboxilesterasa cerebral hBR1) (hidrolasa triacilglicerol) (TGH) (Egasyn); (3063:) fosfofructoquinasa de hígado isoforma a [Homo sapiens]; (3064:) fosfofructoquinasa de hígado isoforma a una variante [Homo sapiens]; (3065:) hígado fosfofructoquinasa isoforma b [Homo sapiens]; (3066:) fosfofructoquinasa de hígado de tipo 1 [Homo sapiens]; (3067:) acilo graso CoA de cadena larga sintetasa 2 [Homo sapiens]; (3068:) cadena larga graso poliinsaturado enzima de elongación de ácido [Homo sapiens]; (3069:) cadena larga de acilo-CoA sintetasa

[Homo sapiens]; (3070:) acilo-CoA de cadena larga sintetasa 5 [Homo sapiens]; (3071:) cadena larga acilo-CoA sintetasa; (3072:) cadena larga proteína de transporte de ácido graso 1 (ácido graso de transporte de proteína 1) (FATP-1) (familia de portador de soluto 27 miembro 1); (3073:) de cadena larga proteína de transporte de ácidos grasos 3 (ácido graso transporte de proteína 3) (FATP-3) (cadena muy larga acilo-CoA sintetasa homólogo 3) (VLC-3) (familia de portador de soluto 27 miembro 3); (3074:) de cadena larga proteína de transporte de ácido graso 4 (transporte de proteína ácido graso 4) (FATP-4) (de familia de portador de soluto 27 miembro 4); (3075:) cadena larga proteína de transporte de ácidos grasos 6 (ácido graso de transporte de proteína 6) (FATP-6) (acilo-CoA de cadena muy larga de sintetasa homólogo 1) (VLCSH1) (HVLC-H1) (ácidos grasos-coenzima A ligasa, cadena muy larga 2) (familia de portador de soluto 27 miembro 6); (3076:) CoA ligasa de ácidos grasos de cadena larga 1 (acilo-CoA de cadena larga sintetasa1) (LACS 1) (palmitoilo-CoA ligasa 1) (ácido graso de CoA ligasa de cadena larga 2) (CoA-acilo de cadena larga sintetasa 2) (LACS 2) (acilo-CoA sintetasa 1) (ACS1) (palmitoilo-CoA ligasa 2); (3077:) CoA ligasa ácidos grasos de cadena larga 3 (acilo-CoA de cadena larga sintetasa3) (LACS 3); (3078:) CoA ligasa de ácidos grasos de cadena larga 4 (acilo-CoA de cadena larga sintetasa4) (LACS 4); (3079:)CoA ligasa de ácidos grasos de cadena larga 5 (acilo-CoA de cadena larga sintetasa5) (LACS 5); (3080:) CoA ligasa de ácidos grasos de cadena larga 6 (acilo-CoA de cadena larga sintetasa6) (LACS 6); (3081:) "epsilon de baja afinidad Fc de inmunoglobulina receptor (Linfocitos IgE receptor) (Fc-epsilon-RII) (BLAST-2) (inmunoglobulina E-de unión factor) (antígeno Cd23) [Contiene:) inmunoglobulina de baja afinidad epsilon unida a membrana del receptor de Fc; inmunoglobulina de baja afinidad epsilon Fc forma soluble receptor]."; (3082:) inmunoglobulina de baja afinidad gamma Fc receptor región II-a precursor (Fc-gamma RIIa) (FcRII-a) (IgG Fc receptor II-a) (Fc-gamma-RIIa) (antígeno Cd32) (CDw32); (3083:) Inmunoglobulina de baja afinidad gamma Fc receptor región II-b precursor (Fc-gamma RIIb) (FcRII-b) (IgG Fc receptor II-b) (Fc-gamma-gamma RIIb) (antígeno Cd32) (CDw32); (3084:) Inmunoglobulina de baja afinidad gamma Fc receptor región II-c precursor (Fc-gamma RII-c) (FcRII-c) (IgG receptor Fc II-c) (Fc-gamma-RIIc) (antígeno Cd32) (CDw32); (3085:) Inmunoglobulina de baja afinidad gamma Fc receptor región III-A precursor (IgG receptor Fc III-2) (Fc-gamma RIII-alfa) (Fc-gammaRIIIa) (FcRIIIa) (Fc-gamma RIII) (FcRIII) (FcR-10) (antígeno Cd16a); (3086:) Inmunoglobulina de baja afinidad gamma Fc receptor región III-B precursor (IgG receptor Fc III-1) (Fc-gamma RIII-beta) (Fc-gammaRIIIb) (FcRIIIb) (Fc-gamma RIII) (FcRIII) (FcR- 10) (antígeno Cd16b); (3087:) precursor del receptor de lipoproteínas de baja densidad [Homo sapiens]; (3088:) baja densidad lipoproteína relacionada con la proteína 1 [Homo sapiens]; (3089:) proteína de fosfatasa de fosfotirosina de bajo peso molecular (LMW-PTP) (fosfatasa de bajo peso molecular de ácido citosólico) (fosfatasa de ácido de eritrocitos 1) (PTPasa) (Adipocito de fosfatasa ácida); (3090:) Lipoproteína de baja densidad precursor de receptor (receptor de LDL); (3091:) proteína relacionada con receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 precursor (LRP) (Alfa-2-macroglobulina receptor) (A2MR) (ApoLipoproteína E receptor) (APOER) (antígeno Cd91); (3092:) Lipoproteína de precursor de la proteína 10 relacionada con el receptor de baja densidad; (3093:) Lipoproteína de baja densidad de receptor es relacionada con la proteína 11 precursor; (3094:) lipoproteínas de baja densidad del receptor de proteína relacionada con 12 precursor (supresor de la proteína de la tumorigenicidad 7); (3095:) lipoproteína de baja densidad de receptor es relacionada con la proteína 1 precursor b (lipoproteína de proteína de baja densidad relacionada con el receptor) (LRP-DIT); (3096:) Lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor proteína 2 precursor (Megalin) (Glicoproteína 330) (gp330); (3097:) Lipoproteína de baja densidad relacionada con proteína de receptor 3 precursor (hLRp105); (3098:) lipoproteínas de baja densidad relacionada con proteína de receptor 4 precursor (dominios similares al factor de crecimiento epidérmico múltiple 7); (3099:) lipoproteínas de baja densidad relacionadas con el receptor de proteína 5 precursor; (3100:) Precursor relacionado con el receptor de lipoproteínas de baja densidad proteína 6; (Lipoproteína relacionada con el receptor de proteína 8 precursor (3101:) receptor relacionado con lipoproteína de baja densidad 2); (3102:) oxidasa ácido L-pipecólico [Homo sapiens]; (3103:) proteína LRAP [Homo sapiens]; (3104:) L-serina deshidratasa (desaminasa L-serina); (3105:) L-UBC [Homo sapiens]; (3106:) hormona luteinizante/precursor del receptor coriogonadotropina [Homo sapiens]; (3107:) grupo sanguíneo Lutheran precursor glicoproteína (B-CAM superficie glicoproteína celular) (antígeno Auberger B) (F8/antígeno G253) (CD239antígeno); (3108:) Lutropina-coriogonadotrópica precursor receptor de la hormona (LH/CG-R) (LSH-R) (luteinizante receptor de la hormona) (LHR); (Reductasa 3109:) L-xilulosa (XR) (Dicarbonilo/L-xilulosa reductasa) (Kidneydicarbonilo reductasa) (kiDCR) (carbonilo reductasa II) (P34H proteína superficie esperma); (3110:) recipiente linfático endotelial ácido hialurónico receptor 1 precursor (LYVE-1) (retención superficie celular de la proteína de unión a secuencia-1) (CRSBP-1) (receptor de ácido hialurónico) (extracelular de la proteína que contiene linkdominio-1); (3111:) antígeno de linfocitos 75 precursor (DEC-205) (gP200-MR6) (CD205antígeno); (3112:) lisina-especifica de histona desmetilasa 1 (Flavina-que contiene proteína que contiene el dominio eoxidasa Amina-2) (BRAf35-HDAC proteína BHC110 complejo); (3113:) receptor de ácido lisofosfatídico4 (LPA receptor 4) (LPA-4) (P2Ypurinoceptor 9) (P2Y9) (receptor purinérgico 9) (G-proteína receptor acoplado 23) (receptor P2Y5); (3114:) receptor de ácido lisofosfatídico Edg-2 (LPA receptor 1) (LPA-1); (3115:) receptor de ácido lisofosfatídico Edg-4(LPA receptor 2) (LPA-2); (3116:) receptor de ácido lisofosfatídico Edg-7 (LPA receptor 3) (LPA-3); (3117:) lisofosfolipasa 3 (lisosomal fosfolipasa A2) [Homo sapiens]; (3118:) "precursor lisosomal alfa-glucosidasa (maltasa ácida) (alfa-aglucosidasa) [Contiene:) 76 kDa lisosomal alfa-glucosidasa; 70 kDalyosomal alfa-glucosidasa]."; (3119:) "lisosomal alfa-manosidasa precursor (manosidasa, alfa B) (ácido lisosomal alfa-manosidasa) (Laman) (manosidasa alfa clase2B miembro 1) [Contiene:) lisosomal alfa-manosidasa un péptido; péptido lisosomal alfa-manosidasa B; lisosomal péptido alfa-manosidasa D; péptido lisosomal alfa-mannosidasaC péptido E lisosomal alfa-manosidasa]"; (3120:) enzima lisosomal beta-N-acetilhexosaminidasa A [Homo sapiens]; (3121:) lisosomal precursor glucocerebrosidasa [Homo sapiens]; (3122:) lisosomal precursor neuraminidasa [Homo sapiens]; (3123:) "lisosomal precursor de la proteína

de protección (Cathepsina A) (carboxipeptidasa C) (Proteína de protección para beta-galactosidasa) [Contiene: proteína protectora lisosomal 32 cadena kDa; proteína lisosomal protectora 20 cadena kDa.]; (3124:) lisosomal tioesterasa pPT2 precursor (pPT2) (S-tioesterasa G14); (3125:) proteína de membrana Lisosoma2 (Lisosoma proteína de membrana II) (LIMP2) (receptor es Scavenger clase de B miembro 2) (85 kDa membrana lisosomal sialoglicoproteína) (LGP85) (CD36 antígeno 2); (3126:) lisozima proteína 4 precursor; (3127:) lisilo hidroxilasa precursor [Homo sapiens]; (3128:) lisilo oxidasa preproteína [Homo sapiens]; (3129:) lisilo oxidasa 2 precursor [Homo sapiens]; (3130:) oxidasa lisilo 3 precursor [Homo sapiens]; (3131:) lisilo ARNT sintetasa [Homo sapiens]; (Piruvato quinasa 3132:) de tipo M2; (3133:) MACH-alfa-1 [Homo sapiens]; (3134:) MACH-alfa-2 [Homo sapiens]; (3135:) MACH-alfa-3 [Homo sapiens]; (3136:) MACH-beta-3 [Homo sapiens]; (3137:) MACH-beta-4 [Homo sapiens]; (3138:) colonias de macrófagos factor estimulante 1 precursor del receptor (CSF-1-R) (Fms proto-oncogén) (c-fms) (antígeno Cd115); (3139:) macrófago manosa receptor 1 precursor (MMR) (antígeno Cd206); (3140:) macrófago manosa receptor 2 precursor (Proteína asociada a uroquinasa receptor) (receptor endocítico 180) (CD280antígeno); (3141:) receptor macrófago receptor MARCO (macrófagos con estructura de colágeno) (clase de receptor es Scavenger miembro 2); (3142:) tipos de receptores scavenger macrófagos I y II (receptor I de macrófagos acetilados LDL y II) (clase de receptores Scavenger miembro 1) (CD204antígeno); (3143:) "precursor receptor de proteína de macrófagos-estimulante (receptor MSP) (p185-Ron) (antígeno Cd136) (CDw136) [Contiene: estimulación de macrófagos cadena del receptor alfa de la proteína; macrófago estimulante de cadena de receptor de proteína beta]."; (Fosfatasa 3144:) dependiente de magnesio 1 (MDP-1); (3145:) complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DP alfa 1 precursor [Homo sapiens]; (3146:) complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DQ alfa 2 [Homo sapiens]; (3147:) malato deshidrogenasa (oxaloacetato descarboxilación) (NADP +) [Homo sapiens]; (3148:) dominio de esterilidad masculina que contiene 1 [Homo sapiens]; (3149:) dominio de esterilidad masculina que contiene 2 [Homo sapiens]; (3150:) isomerasa maleilacetoacetato (MAAI) (glutacion S-transferasa Zeta1) (GSTZ1-1); (3151:) enzima málica 1, NADP (+)-dependiente, citosólico [Homo sapiens]; (3152:) enzima málica 2 [Homo sapiens]; (3153:) enzima málica 2, NAD (+)- dependiente, mitocondrial [Homo sapiens]; (3154:) enzima málica 3, NADP (+)- dependiente, mitocondrial [Homo sapiens]; (3155:) malonilo CoA-acilo proteína portadora transacilasa, precursor mitocondrial (MCT) (maloniltransferasa mitocondrial); (3156:) maltasa-glucoamilasa [Homo sapiens]; (Superóxido dismutasa 3157:) manganeso isoforma precursor [Homo sapiens]; (3158:) manganeso superóxido dismutasa isoforma precursor b [Homo sapiens]; (3159:) lectina de unión a manano-serina proteasa 2 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (3160:) manano-lectina de unión de serina proteasa 2 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (3161:) "Manano vinculante lectina serina proteasa 2 precursor (Manosa de unión de proteína asociada a serina proteasa 2) (MASP-2) (MBL-asociada serina proteasa 2) [Contiene:) Manano vinculante serina lectina proteasa2 cadena B; Manano lectina de unión de serina proteasa 2 cadena B]."; (3162:) manosidasa, alfa, clase 1A, miembro 1 [Homo sapiens]; (3163:) manosidasa, alfa, 2A clasa, miembro 1 [Homo sapiens]; (3164:) manosidasa, alfa, 2B clasa, miembro 1 precursor [Homo sapiens]; (3165:) manosidasa, alfa, 2C clasa, miembro 1 [Homo sapiens]; (3166:) manosidasa, endo-alfa [Homo sapiens]; (3167:) manosilo (alfa-1,3-) glicoproteína beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (3168:) manosilo (alfa-1,6-) glicoproteína beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (3169:) manosilo (beta- 1,4-) glicoproteína beta-1,4-N-acetilglucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (3170:) manosiltransferasa-oligosacárido 1,2-alfa-manosidasa IA (procesamiento alfa-1,2-manosidasa IA) (Alfa-1,2-manosidasa IA) (Mannosidasaalfa miembro de la clase 1A 1) (Man (9)-alfa-manosidasa) (Man9-manosidasa); (3171:) manosiltransferasa-oligosacárido 1,2-alfa-manosidasa IB (Procesamiento alfa-1,2-manosidasa IB) (Alfa-1,2-manosidasa IB) (Manosidasa alfa clase 1A miembro 2); (3172:) manosiltransferasa-oligosacárido 1,2-alfa-manosidasa IC (Procesamiento alfa-1,2-manosidasa IC) (Alfa-1,2-manosidasa IC) (Manosidasa alfa miembro 1C clase 1) (HMIC); (3173:) manosilo-oligosacárido glucosidasa [Homo sapiens]; (3174:) MAP quinasa activada por quinasa de proteína 2 (proteína quinasa MAPK activada 2) (MAPKAP quinasa 2) (MAPKAP-2) (MK2); (3175:) quinasa MAP quinasa de proteína activada 5 (proteína quinasa MAPK activada 5) (MAPKAP quinasa 5) (p38-regulado/quinasa de proteína activada); (3176:) serina/treonina-quinasa de proteína 1 quinasa interactuante MAP (quinasa MAP -integración de señal de quinasa 1) (Mnk1); (3177:) MAPK/MAK/MRK quinasa solapante (MOK quinasa de proteína) (tumorantígeno Renal 1) (RAGE-1); (3178:) marapsina [Homo sapiens]; (3179:) MAS proto-oncogén; (3180:) Masa [Homo sapiens]; (3181:) Mas relacionada con receptor acoplado a G-proteína miembro D (Beta-alaninereceptor) (G-receptor acoplado a proteína TGR7); (3182:) receptor acoplado con G-proteína relacionado con Mas miembro E (receptor acoplado con G-proteína 167); (3183:) miembro F acoplado con G-proteína receptor relacionado con Mas (gen relacionado con Mas proteína F) (G-proteína del receptor 168 acoplado); (3184:) miembro de receptor acoplado a G-proteína relacionado con Mas G (receptor acoplado con G-proteína 169); (3185:) miembro receptor X1 acoplado a G-proteína relacionado con Mas (nervios sensoriales específicos receptor 3/4 acoplado a proteína G); (3186:) receptor acoplado a miembro X2 G-proteína relacionado con Mas; (3187:) receptor acoplado a G-proteína miembro X3 relacionado con Mas (Nervios sensoriales específicos receptor acoplado a G-proteína 1/2); (3188:) receptor acoplado a G-proteína miembro X4 relacionado con Mas (Nervios sensoriales específicos G-proteína del receptor acoplado 5/6); (3189:) receptor acoplado a G-proteína MRG relacionado con Mas (MAS-R) (MAS1); (3190:) antígeno asociado a la función de los mastocitos [Homo sapiens]; (Precursor del receptor del factor de crecimiento celular (3191:) SCFR mástil/tallo) (Proto-oncogen tirosina-proteína Kit quinasa) (c-kit) (CD117antígeno); (3192:) metaloproteínasa de matriz 1 preproteína [Homo sapiens]; (3193:) matriz metaloproteínasa 10 preproteína [Homo sapiens]; (3194:) metaloproteínasa de la matriz 11 preproteína [Homo sapiens]; (3195:) metaloproteínasa de la matriz 12 preproteína [Homo sapiens]; (3196:) metaloproteínasa de la matriz 13 preproteína [Homo sapiens]; (3197:) metaloproteínasa de la matriz 14 preproteína [Homo sapiens];

(3198:) matriz metaloproteína 15 preproteína [Homo sapiens]; (3199:) metaloproteína de la matriz 16 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (3200:) metaloproteína de la matriz 16 isoforma 2 preproteína [Homo sapiens]; (3201:) metaloproteína de la matriz 17 preproteína [Homo sapiens]; (3202:) metaloproteína de la matriz 19 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (3203:) metaloproteína de la matriz 19 isoforma a Rasi-1 preproteína [Homo sapiens]; (3204:) metaloproteína de matriz 2 preproteína [Homo sapiens]; (3205:) metaloproteína de la matriz 20 preproteína [Homo sapiens]; (3206:) matriz Metaloproteína precursor 23B [Homo sapiens]; (3207:) metaloproteína de la matriz 26 preproteína [Homo sapiens]; (3208:) metaloproteína de la matriz 28 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (3209:) metaloproteína de la matriz 28 isoforma 3 [Homo sapiens]; (3210:) metaloproteína de matriz 3 preproteína [Homo sapiens]; (3211:) matriz Metaloproteína 7 preproteína [Homo sapiens]; (3212:) metaloproteína de matriz 8 preproteína [Homo sapiens]; (3213:) metaloproteína de la matriz 9 preproteína [Homo sapiens]; (3214:) matriz metaloproteína -16 precursor (MMP-16) (Membrana-typematrix metaloproteína 3) (MT-MMP 3) (MTMMP3) (membrana de tipo -3matriz metaloproteína) (MT3MMP) (MT3MMP) (MMP -X2); (3215:) matriz metaloproteína-19 precursor (MMP-19) (Matriz metaloproteína RASI) (MMP-18); (3216:) "Matriz metaloproteína -9 precursor (MMP-9) (92 kDa tipo IVcolagenasa) (92 kDa gelatinasa) (gelatinasa B) (GELB) [Contiene: 67 matriz kDa metaloproteína -9; 82 kDa metaloproteína Matriz -9]."; (3217:) matriz, fosfoglicoproteína extracelular con motivo ASARM (hueso) [Homo sapiens]; (3218:) Mch3 isoforma alfa; (3219:) Mch3 beta isoforma a; (3220:) "MDMCSF (CE 1.5.1.5; EC 3.5.4.9; EC 6.3.4.3)"; (3221:) MDS010 [Homo sapiens]; (3222:) proteína ME2 [Homo sapiens]; (3223:) Mediador subunidad complejo 4 (Mediador de la ARN polimerasa IItranscription subunidad 4) (Vitamina D3 receptor que interactúa con proteína complejo 36 kDa componente) (DRIP36) (componente cofactor 36 kDa activador-reclutado) (ARC36) (TRAP/SMCC/PC2 p36 subunidad subunidad); (3224:) mediador de transcripción II subunidad 12 (Proteína asociada al receptor tiroide hormona complejo componente 230 kDa ARN polimerasa) (TraP230) (cofactor activador-reclutado 240 componente kDa) (ARC240) (repetición CAG proteína 45) (OPA-que contiene proteína) (Trinucleótido repetición que contiene la proteína del gen 11); (3225:) Mediador de la ARN polimerasa II transcripción subunidad 8 de homólogo s (cofactor activador-reclutadoO32 componente kDa) (ARC32); (3226:) mediador de la ARN polimerasa II transcripción subunidad MED8 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3227:) mediador de la ARN polimerasa II transcripción subunidad MED8 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3228:) mediador de la ARN polimerasa II transcripción subunidad MED8 isoforma 3 [Homo sapiens]; (3229:) mediador de la ARN polimerasa II transcripción subunidad MED8 isoforma 4 [Homo sapiens]; (3230:) de cadena media acilo-CoA deshidrogenasa (EC 1.3.99.3); (3231:) de cadena media acilo-CoA deshidrogenasa; (3232:) de cadena media específica acilo-CoA deshidrogenasa, precursor mitocondrial (MCAD); (3233:) Meis1 homólogo [Homo sapiens]; (3234:) receptor concentrador de melanina de la hormona 1 (receptor 1) (receptor somatostatina MCH MCHR-1) (MCH- R1) (MCH1 R) (MCH1 R) (MCHR) (receptor acoplado a G-proteína 24) (somatostatina proteína tipo receptor) (SLC-1); (3235:) melanina concentradora de receptor de la hormona 2 (MCH receptor 2) (MCHR-2) (MCH-R2) (MCH2R) (MCH2R) (Mch2) (G-receptor acoplado a proteína 145) (GPRv17); (3236:) receptor de melanocortina 3 (MC3-R); (3237:) receptor de melanocortina 4 (MC4-R); (3238:) receptor de melanocortina5 (MC5-R) (MC-2); (3239:) proteína de melanocitos Pmel 17 precursor (melanocitos linaje-específico antígeno GP100) (antígeno ME20 asociado a melanoma) (ME20M/ME20S) (ME20M/ME20S) (95 kDa de melanocitos específica glicoproteína secretada); (3240:) estimulante de melanocitos receptor hormonal (MSH-R) (Melanotropinreceptor) (melanocortina receptor 1) (MC1-R); (3241:) Melanopsin (Opsina-4); (3242:) Mela- Tonin receptor de tipo 1A (Mel-1A-R) (Mel1a receptor de melatonina); (3243:) melatonina receptor de tipo 1 B (Mel-1B-R) (Mel1b receptor de melatonina); (Receptor relacionado con melatonina 3244:) (Receptor acoplado a G-proteína 50) (H9); (3245:) membrana alanina precursor aminopeptidasa [Homo sapiens]; (3246:) membrana guanilato quinasa asociada, WW y PDZ dominio que contiene2 [Homo sapiens]; (3247:) membrana cobre oxidasa de amina (aminaoxidasa sensible a semicarbazida) (SSAO) (proteína de adhesión vascular 1) (VAP-1) (HPAO); (3248:) membrana metalo-endopeptidasa [Homo sapiens]; (3249:) membrana metalo-endopeptidasa tipo 1 (Membranemetalo-endopeptidasa 2) (Neprilisina-2) (Neprilisina II) (NL2) (NEPII) (NEP2 (m)) [Contiene:) membrana metalo-endopeptidasa 1 forma, soluble (Neprilisina-2 secretada) (NEP2 (s)); (3250:) membrana alfa receptor de progesterina (mPR alfa) (progestágeno y adipoQreceptor miembro VII familia); (3251:) membrana beta receptor de progesterina (mPR beta) (progestágeno y adipoQreceptor miembro de familia VIII) (proteína lisosomal de membrana 4-dominios cerebro-1); (3252:) membrana gamma receptor de progesterina (mPR gamma) (progestágeno y adipoQreceptor miembro de familia V); (3253:) asociada a la membrana componente receptor de progesterona 1 (MPR); (3254:) Componente receptor de progesterona asociada a la membrana 2 (Proteína de unión a Progesterona membrana) (Proteína del receptor de esteroides DG6); (3255:) prostaglandina E sintasa asociada a la membrana (CE 5.3.99.3)-2 humana; (3256:) tirosina y asociada a la membrana quinasa treonina-específico cdc2-inhibitoria (Myt1 quinasa); (3257:) unido a la membrana factor de transcripción sitio 1 precursor de la proteasa (S1 Pendopeptidasa) (Sitio-1 proteasa) (subtilisina/Kexina-isoenzima 1) (SKI-1); (3258:) que atraviesa la membrana 4-dominios subfamilia A miembro 10; (3259:) que atraviesa la membrana 4-dominios subfamilia A miembro 12; (3260:) que atraviesa la membrana 4-dominios subfamilia A beR3 (Proteína hematopoyética específica transmembrana miembro 4) (HTM4) (Proteína Cd20antígeno); (3261:) membrana que abarca 4-dominios subfamilia A miembro 4A (Proteína de cuatro transmembrana 1) (CD20 antígeno como 1); (3262:) membrana que atraviesa 4-dominios subfamilia A miembro 4E; (3263:) membrana que atraviesa 4-dominios subfamilia A miembro 5 (transmembrana de testis expresada proteína 4) (CD20 antígeno como 2); (3264:) membrana que atraviesa 4-dominios subfamilia A miembro 6A (Proteína de transmembrana que abarca cuatro 3) (CD20 antígeno 3); (3265:) membrana que atraviesa 4-dominios subfamilia A miembro 6E; (3266:) membrana que atraviesa 4-dominios subfamilia A miembro de la familia 7 (CD20/FC- epsilon-RI-beta miembro 4)

(transmembrana que abarca cuatro proteína 2) (CD20 antígeno como 4); (3267:) membrana que abarca 4-dominios subfamilia A miembro 8B (transmembrana que abarca cuatro proteína 4); (3268:) de tipo membrana serina proteasa mosaico [Homo sapiens]; (3269:) tríos 1 (factor de montaje CAK) [Homo sapiens]; (3270:) Gioma menina expresada antígeno 5 (hialuronidasa) [Homo sapiens]; (3271:) meprina A, alfa (PABA péptido hidrolasa) [Homo sapiens]; (3272:) meprina A, beta [Homo sapiens]; (3273:) variante sulfurtransferasa mercaptopiruvato [Homo sapiens]; (3274:) mesotripsina preproteína [Homo sapiens]; (3275:) mesotripsinogen [Homo sapiens]; (3276:) receptor metabotrópico de glutamato 1 precursor (mGluR1); (3277:) receptor metabotrópico de glutamatO2 precursor (mGluR2); (3278:) receptor de glutamato metabotrópico 3 precursor (mGluR3); (3279:) receptor de glutamato metabotrópico 4 precursor (mGluR4); (3280:) receptor metabotrópico de glutamato 5 A - humana; (3281:) glutamato metabotrópico receptor 5 B - humana; (3282:) receptor metabotrópico de glutamato 5 precursor (mGluR5); (3283:) receptor de glutamato metabotrópico 6 precursor (mGluR6); (3284:) receptor de glutamato metabotrópico 7 precursor (mGluR7); (3285:) receptor de glutamato metabotrópico 8 precursor (mGluR8); (3286:) metalopeptidasa [Homo sapiens]; (3287:) 1A metalotioneína [Homo sapiens]; (3288:) sulfóxido de metionina reductasa A [Homo sapiens]; (3289:) metionina sintasa isoforma a reductasa 1 [Homo sapiens]; (3290:) metionina sintasa isoforma a reductasa 2 [Homo sapiens]; (3291:) metionilo aminopeptidasa 2 [Homo sapiens]; (3292:) sintetasa metionilo-ARNt, precursor mitocondrial (metionina-ARNt ligasa 2) (metionina mitocondrial - ARNt ligasa) (MtMetRS); (3293:) metilo esterol oxidasa; (3294:) metilado- ADN - metiltransferasa proteína -cisteína (metiltransferasa 6-O-metilguanina-ADN) (MGMT) (O-6-metilguanina-ADN-alkiltransferasa); (3295:) metilcrotonoilo-CoA carboxilasa de la subunidad alfa, precursor mitocondrial (carboxilasa 3-metilcrotonilo-CoA 1) (MCCasa subunidad alfa) (3-metilcrotonilo-CoA: dióxido de carbono ligasa subunidad alfa) (3-metilcrotonilo-CoA carboxilasa de biotina que contiene subunidad); (3296:) metilcrotonoilo-Coenzima A carboxilasa 1 (alfa) [Homo sapiens]; (3297:) metilcrotonoilo-Coenzima A carboxilasa 1 (alfa) variante [Homo sapiens]; (3298:) metilcrotonoilo-Coenzima A carboxilasa 2 (beta) [Homo sapiens]; (3299:) metileno tetrahidrofolato deshidrogenasa 2 isoforma precursor [Homo sapiens]; (3300:) metileno tetrahidrofolato deshidrogenasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (3301:) metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (NADP + dependiente) 1 [Homo sapiens]; (3302:) metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1 [Homo sapiens]; (3303:) metilentetrahidrofolato reductasa [Homo sapiens]; (3304:) metilentetrahidrofolato reductasa forma intermedia [Homo sapiens]; (3305:) metilnotetrahidrofolato reductasa isoforma a [Homo sapiens]; (3306:) metilentetrahidrofolato reductasa isoforma corta [Homo sapiens]; (3307:) Reductasa metilentetrahidrofolato; (3308:) metilmalonilo coenzima A precursor [Homo sapiens] mutasa; (3309:) metilmalonilo-CoA mutasa, precursor mitocondrial (MCM) (metilmalonilo-CoA isomerasa); (3310:) metiltioadenosina fosforilasa [Homo sapiens]; (3311:) metiltransferasa como 3 [Homo sapiens]; (3312:) mevalonato quinasa (MK); (3313:) mevalonato quinasa [Homo sapiens]; (3314:) mevalonato descarboxilasa pirofosfato; (3315:) MGC42638 proteína [Homo sapiens]; (3316:) microftalmia asociada a transcripción de factor isoforma 1 [Homo sapiens]; (3317:) microftalmia-factor de transcripción asociado isoforma 2 [Homo sapiens]; (3318:) factor de transcripción asociado a microftalmia isoforma 3 [Homo sapiens]; (3319:) factor de transcripción asociado a microftalmia isoforma 4 [Homo sapiens]; (3320:) factor de transcripción asociado a microftalmia isoforma A5 [Homo sapiens]; (3321:) factor de transcripción asociado a microftalmia isoforma A6 [Homo sapiens]; (3322:) microsomal glutatión S-transferasa 1 (microsomal GST-1) (microsomal GST-I); (3323:) microsomal glutatión S-transferasa 2 [Homo sapiens]; (3324:) microsomal glutatión S-transferasa 3 (microsomal GST-3) (microsomal GST-III); (3325:) microsomal glutatión S-transferasa 3 [Homo sapiens]; (3326:) proteína asociada con microtúbulos tau isoforma 1 [Homo sapiens]; (3327:) proteína asociada con microtúbulos tau isoforma 2 [Homo sapiens]; (3328:) proteína asociada a microtúbulos tau isoforma 3 [Homo sapiens]; (3329:) proteína asociada con microtúbulos tau isoforma 4 [Homo sapiens]; (Proteínas 3330:) cadena ligera asociada a microtúbulos 1A/1B 3 [Homo sapiens]; (3331:) migración inductor de gen 10 proteína [Homo sapiens]; (3332:) proteína 4 migración inductores [Homo sapiens]; (3333:) Mih1/TX isoforma beta [Homo sapiens]; (3334:) Mih1/TX isoforma delta [Homo sapiens]; (3335:) Mih1/TX isoforma gamma [Homo sapiens]; (3336:) receptor de mineralocorticoides (MR); (3337:) minicromosoma proteína mantenimientO4 [Homo sapiens]; (3338:) minicromosoma proteína mantenimientO6 [Homo sapiens]; (3339:) minicromosoma proteína mantenimientO7 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3340:) minicromosoma proteína mantenimientO7 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3341:) mitocondrial deshidrogenasa aldehida 2 precursor [Homo sapiens]; (3342:) mitocondrial C1-tetrahidrofolato sintetasa - humano; (3343:) dihidrolipoamida succiniltransferasa mitocondrial [Homo sapiens]; (3344:) mitocondrial ADN polimerasa precursor accesorio subunidad [Homo sapiens]; (3345:) sistema de escisión mitocondrial de glicina precursor H-Proteína [Homo sapiens]; (3346:) mitocondrial subunidad del receptor de importación TOM22 homólogo (translocasa de membrana exterior 22 kDa subunidad homólogo) (hTom22) (1 C9-2); (3347:) mitocondrial peptidasa intermedio, precursor mitocondrial (MIP); (3348:) precursor mitocondrial malato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (3349:) MTO1-3 mitocondrial [Homo sapiens]; (3350:) NAD mitocondrial (P) + enzima málica dependiente; (3351:) NADP mitocondrial (+)-dependiente de la enzima málica 3 [Homo sapiens]; (3352:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa mitocondrial 2 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (3353:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa mitocondrial 2 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (3354:) mitocondrial de cadena corta enoilo-coenzima A hidratasa 1 precursor [Homo sapiens]; (3355:) topoisomerasa I mitocondrial [Homo sapiens]; (3356:) optimización de traducción mitocondrial 1 homólogo (S. cerevisiae) [Homo sapiens]; (3357:) traducción optimización mitocondrial 1 homólogo de la isoforma a [Homo sapiens]; (3358:) traducción mitocondrial optimización 1 homólogo isoforma b [Homo sapiens]; (3359:) proteína mitocondrial trifuncional, precursor de la subunidad alfa [Homo sapiens]; (3360:) proteína mitocondrial trifuncional, precursor de la subunidad beta [Homo sapiens]; (3361:) quinasa de proteína activada por mitógenos 1 (quinasa regulada por señal extracelular 2) (ERK-2) (quinasa de proteína activada por

mitógenos 2) (MAP quinasa 2) (MAPK 2) (p42-MAPK) (ERT1); (3362:) quinasa de proteína activada por mitógenos 1 [Homo sapiens]; (3363:) quinasa de proteína activada por mitógenos 10 (quinasa de proteína activada por estrés JNK3) (c-Jun N-terminal quinasa 3) (MAP quinasa p49 3F12); (3364:) activada por mitógeno-quinasa de proteína 11 (quinasa de proteína activada por mitógenos p38 beta) (MAP quinasa p38 beta) (p38b) (p38-2) (quinasa de proteína activada por estrés 2); (3365:) quinasa de proteína activada por mitógeno 12 (quinasa regulada por señal extracelular 6) (ERK-6) (ERK5) (quinasa de proteína activada por estrés 3) (quinasa de proteína activada por mitógenos gamma p38) (MAP quinasa p38gamma); (3366:) quinasa de proteína activada por mitógenos 13 (quinasa de proteína activada por estrés 4) (activada por mitógenos delta quinasa de proteína p38) (MAP quinasa p38 delta); (3367:) quinasa de proteína activada por mitógeno 14 (quinasa de proteína activada por mitógenos p38 alfa) (MAP quinasa p38 alfa) (Proteína de unión a fármaco de citoquinas surpesora anti-inflamatoria) (proteína de unión a CSAID) (CSBP) (MAX-Proteína de interacción 2) (MAP quinasa MXI2) (SAPK2a); (3368:) quinasa de proteína activada por mitógenos 15 (quinasa regulada por señal extracelular 8); (3369:) quinasa de proteína activada por mitógenos 3 (quinasa regulada por señal extracelular 1) (ERK1) (quinasa estimulada por insulina MAP2) (MAP quinasa 1) (MAPK 1) (p44-ERK1) (ERT2) (p44-MAPK) (quinasa de proteína asociada a microtúbulos 2); (3370:) quinasa de proteína activada por mitógenos 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3371:) quinasa de proteína activada por mitógenos 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3372:) quinasa de proteína activada por mitógenos 7 (por quinasa regulada por señal extracelular 5) (ERK- 5) (ERK4) (BMK1 quinasa); (3373:) quinasa de proteína activada por mitógeno 8 (quinasa de proteína activada por estrés JNK1) (c-Jun N-terminal quinasa 1) (JNK-46); (3374:) quinasa de proteína activada por mitógenos 8 isoforma a JNK1 alfa1 [Homo sapiens]; (3375:) quinasa de proteína activada por mitógenos 8 isoforma a JNK1 alfa2 [Homo sapiens]; (3376:) quinasa de proteína activada por mitógenos 8 isoforma a JNK1 beta1 [Homo sapiens]; (3377:) quinasa de proteína activada por mitógenos 8 isoforma a JNK1 beta2 [Homo sapiens]; (3378:) quinasa de proteína activada por mitógeno 9 (Proteína activada por estrés quinasa JNK2) (c-Jun N-terminal quinasa 2) (JNK-55); (3379:) MAP quinasa quinasa 1 [Homo sapiens]; (3380:) proteína activada por mitógenos quinasa quinasa quinasa (quinasa mezclada linaje 4); (3381:) quinasa de quinasa de proteína quinasa 1 (MAPK/ERK quinasa quinasa 1) (MEK quinasa 1) (MEKK 1); (3382:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 10 (quinasa linaje mezclada 2) (quinasa de proteína MST); (3383:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 11 (quinasa linaje mezclada 3) (Src-homología 3 quinasa rica en prolina que contiene el dominio); (3384:) MAP quinasa quinasa quinasa 12 [Homo sapiens]; (3385:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 13 (quinasa linaje mezclada) (MLK) (cremallera de leucina de soporte de quinasa); (3386:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 15 (MAPK/ERK quinasa quinasa 15) (MEK quinasa 15) (MEKK 15); (3387:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 2 (MAPK/ERK quinasa quinasa 2) (MEK quinasa 2) (MEKK 2); (3388:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 3 (MAPK/ERK quinasa quinasa 3) (MEK quinasa 3) (MEKK 3); (Activada por mitógenos 3389:) quinasa de quinasa de proteína quinasa 4 (MAPK/ERK quinasa quinasa 4) (MEK quinasa 4) (MEKK 4) (MAP tres quinasa 1); (Activada por mitógenos 3390:) quinasa de quinasa de proteína quinasa 5 (MAPK/ERK quinasa quinasa 5) (MEK quinasa 5) (MEKK 5) (Apoptosis señal-regulatingquinasa 1) (ASK-1); (3391:) MAP quinasa quinasa quinasa 5 [Homo sapiens]; (3392:) MAP quinasa quinasa quinasa 6; (3393:) quinasa de quinasa de proteína quinasa activada por mitógenos 9 (quinasa linaje mezclada 1); (3394:) activada por mitógeno de la quinasa de quinasa de proteína quinasa MLT (Proteína activada por MLK mitógeno triple quinasa) (cremallera de leucina-y- estéril alfa motivo que contiene quinasa) (alfa estéril motivo y leucina cremallera que contiene quinasa AZK) (linaje mixto quinasa relacionada con quinasa) (quinasa relacionada con MLK) (MRK) (supresor de cáncer de cuello uterino gen 4 proteína); (3395:) mitógenos quinasa de proteína activada por quinasa de proteína activada porR2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3396:) proteína activada por mitógeno quinasa activada por quinasa de proteína 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3397:) mitótico puesto de control de la serina/treonina Ki-Proteína BUB1 quinasa (hBUB1) (BUB1A); (3398:) mitótico quinasa proteína -1 [Homo sapiens]; (3399:) mitótica Eg5 quinesina; (3400:) MLH1 + ins1a isoforma a [Homo sapiens]; (3401:) MLH1-EX6 isoforma a [Homo sapiens]; (3402:) proteína MLH3 [Homo sapiens]; (3403:) MMS2 [Homo sapiens]; (3404:) MOCS1 [Homo sapiens]; (3405:) proteína MOCS1 [Homo sapiens]; (3406:) enzima MOCS1A [Homo sapiens]; (3407:) proteína MOCS1A [Homo sapiens]; (3408:) molibdeno biosíntesis de proteínas cofactor 1 A (MOCS1A); (3409:) molibdeno biosíntesis de proteínas cofactor 1 B (MOCS1 B) (Molibdenumcofactor síntesis en el paso 1 proteína AB) (molibdeno proteína cofactor biosíntesis C); (3410:) molibdeno biosíntesis de proteínas cofactor A [Homo sapiens]; (3411:) molibdeno cofactor síntesis en el paso 1 proteína isoforma 1 [Homo sapiens]; (3412:) molibdeno cofactor síntesis en el paso 1 proteína isoforma 2 [Homo sapiens]; (3413:) molibdeno cofactor síntesis en el paso 1 proteína isoforma 3 [Homo sapiens]; (3414:) molibdeno cofactor síntesis- paso 1 proteína isoforma 4 [Homo sapiens]; (3415:) sintasa molibdopterina subunidad grande MOCS2B [Homo sapiens]; (3416:) sintasa molibdopterina subunidad pequeña MOCS2A [Homo sapiens]; (3417:) monoacilglicerol 3 O-aciltransferasa [Homo sapiens]; (3418:) monooxidasa de amina A (MAO-A); (3419:) monooxidasa de amina A [Homo sapiens]; (3420:) monoaminooxidasa B (MAO-B); (3421:) proteína quimiotáctica de monocitos 1 () receptor de MCP-1; (3422:) factor de diferenciación de monocitos de macrófagos 2 (progestágeno y AdipoQ familia de receptor es miembro X); (3423:) monocitos a la proteína de diferenciación de los macrófagos (progestágeno y AdipoQ miembro XI familia de receptor); (3424:) MOP-4 [Homo sapiens]; (3425:) mosaico serina proteasa [Homo sapiens]; (3426:) receptor de motilina; (3427:) receptor de motilina (receptor acoplado a G-proteína 38); (3428:) M-fase inductor fosfatasa 1 (fosfatasaCdc25A especificidad dual); (3429:) M-fase inductor fosfatasa 2 (especificidad dual fosfatasaCdc25B); (3430:) MRIT-alfa-1 [Homo sapiens]; (3431:) ARNm (guanina-7-) metiltransferasa [Homo sapiens]; (3432:) tapa guanina-N-metiltransferasa 7 ARNm 5'-[Homo sapiens]; (3433:) ARNm tapa metiltransferasa guanina-N7 (ARNm (guanina-N (7)-)

metiltransferasa) (RG7MT1) (ARNm capmetiltransferasa) (hcm1 p) (hCMT1) (hMet); (3434:) "ARNm enzima de tapado (HCE) (HCAP1) [Incluye:] Polinucleótido5'-trifosfatasa (ARNm 5'-trifosfatasa) (Tpsa); ARNmguaniloiltransferasa (GTP - ARN guanililtransferasa) (GTasa)]."; (3435:) ARNm enzima de tapado [Homo sapiens]; (3436:) ARNm enzima desenroscadora [Homo sapiens]; (3437:) ARNm enzima desenroscadora 1A (factor de transcripción SMIF) (co-activador transcripcional que interactúa con Smad4); (3438:) ARNm enzima desenroscadora 1B; (3439:) ARNm enzima desenroscadora 2 (HDPC) (nucleósido resto enlazado difosfato X motivo 20) (motivo Nudix 20); (3440:) ARNm variante de la enzima desenroscadora [Homo sapiens]; (3441:) ARNm-enzima desenroscadora [Homo sapiens]; (3442:) MSTP042 [Homo sapiens]; (3443:) MTO1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3444:) MTO1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3445:) proteína MTO1 [Homo sapiens]; (3446:) MTO1 isoforma a de la proteína III [Homo sapiens]; (3447:) MTO1 isoforma a de proteína IV [Homo sapiens]; (3448:) MTO1 la proteína [Homo sapiens]; (3449:) mucina 1 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (3450:) mucina 1 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (3451:) mucina 1 isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (3452:) mucina 1 isoforma 5 precursor [Homo sapiens]; (3453:) mucina 1 isoforma 6 precursor [Homo sapiens]; (3454:) mucina 1 isoforma 7 precursor [Homo sapiens]; (3455:) mucina 1 isoforma 8 precursor [Homo sapiens]; (3456:) mucina 1 (MUC1) Glicoproteína; (3457:) mu-cristalina [Homo sapiens]; (3458:) homólogo Mu-cristalina (NADP-proteína de unión regulada por tiroideas-hormona); (3459:) proteína asociada con múltiples fármacos resistencia 1 (MRP1); (3460:) proteína asociada a la resistencia 7 (subfamilia de casete de unión a ATP C de múltiples fármacos miembro 10); (3461:) proteína multifuncional CAD [Homo sapiens]; (3462:) exostosis múltiple 2 similar a [Homo sapiens]; (Receptor 3463:) mu-opioides; (M1 3464:) receptor muscarínico de la acetilcolina; (3465:) receptor muscarínico de la acetilcolina M2; (3466:) receptor muscarínico de la acetilcolina M3; (3467:) receptor muscarínico de la acetilcolina M4; (3468:) receptor muscarínico de la acetilcolina M5; (3469:) receptor muscarínico M1; (3470:) receptor muscarínico M2; (3471:) receptor muscarínico M3; (3472:) receptor muscarínico M4; (3473:) músculo beta 1 intergrina citoplasmática proteína de unión de dominio MIBP [Homo sapiens]; (3474:) creatina muscular quinasa [Homo sapiens]; (3475:) muscular, esquelético receptor tirosina precursor de la quinasa de proteína (quinasa de proteína de tirosina de receptor muscular específico) (receptor cificquinasa muscular específico) (MuSK); (3476:) arilamina mutante N-acetiltransferasa [Homo sapiens]; (3477:) mutante I beta- 1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa forma C [Homo sapiens]; (3478:) mutL 3 homólogo (E. coli) [Homo sapiens]; (3479:) MutL homólogo 1, el cáncer de colon, sin poliposis de tipo 2 (E. coli) [Homo sapiens]; (3480:) MutL homólogo 3 (E. coli) [Homo sapiens]; (3481:) mutL homólogo 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3482:) mutL homólogo 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3483:) MutL proteína homólogo 1 [Homo sapiens]; (3484:) mutL proteína homólogo 1 variante [Homo sapiens]; (3485:) mutS homólogo 2 [Homo sapiens]; (3486:) mutS homólogo 6 [Homo sapiens]; (3487:) mutY homólogo isoforma 1 [Homo sapiens]; (3488:) mutY homólogo isoforma 2 [Homo sapiens]; (3489:) mutY homólogo isoforma 3 [Homo sapiens]; (3490:) mutY homólogo isoforma 4 [Homo sapiens]; (3491:) receptor opioide tipo mu (MOR-1); (3492:) Arabinosiltransferasas micobacterianas; (3493:) micobacterias ácido graso sintetasa I (FAS-I); (3494:) micobacterias translocasa I; (3495:) Tuberculosis micobacteriana trifosfato de adenosina (ATP) sintasa; (3496:) Tuberculosis micobacteriana proteína enoilo-acilo portador reductasa (InhA); (3497:) Tuberculosis micobacteriana isocitrato liasa (ICL); (3498:) mielina isoforma a de la proteína básica 1 [Homo sapiens]; (3499:) mielina isoforma a de la proteína básica 2 [Homo sapiens]; (3500:) mielina isoforma a de la proteína básica 3 [Homo sapiens]; (3501:) mielina isoforma a de la proteína básica 4 [Homo sapiens]; (3502:) mielina isoforma a de la proteína básica 5 [Homo sapiens]; (3503:) mielina isoforma a de la proteína básica 6 [Homo sapiens]; (3504:) mielina estimuladora de la proteína básica; (3505:) precursor mieloblastina (leucocitos proteína 3) (PR3) (PR3) (AGP7) (autoantígeno Wegener) (P29) (antígeno C-ANCA) (neutrófilos proteína 4) (NP-4); (3506:) síndromes mielodisplásicos relativo [Homo sapiens]; (3507:) mieloperoxidasa [Homo sapiens]; (3508:) miofibrilogenesis reguladora 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3509:) miofibrilogenesis reguladora 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3510:) miofibrilogenesis regulador 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (3511:) oxigenasa mio-inositol [Homo sapiens]; (3512:) mio-inositol-1 (O4)-monofosfatasa [Homo sapiens]; (3513:) cadena pesada de miosina, músculo cardíaco beta isoforma a (MyHC-beta); (3514:) miosina de cadena ligera quinasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (3515:) miosina de cadena ligera quinasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (3516:) cadena ligera de miosina quinasa isoforma a 3A [Homo sapiens]; (3517:) miosina de cadena ligera quinasa isoforma a 3B [Homo sapiens]; (3518:) cadena ligera de miosina quinasa, músculo liso (MLCK) (Telokin) (Proteína relacionada con quinasa) (KRP); (3519:) miosina de cadena ligera reguladora 2, no sarcomérica (miosina RLC); (3520:) miosina de cadena ligera reguladora 2, isoforma de músculo liso (miosina RLC) (cadena ligera reguladora de miosina 9) (LC20); (3521:) miostatina; (3522:) distrofia miotónica de la quinasa de proteína [Homo sapiens]; (3523:) quinasa de proteína de distrofia miotónica (distrofia miotónica de la quinasa de proteína) (MDPK) (DM-quinasa) (DMK) (DMPK) (MT-PK); (3524:) miristoilo CoA: proteína N-miristoiltransferasa [Homo sapiens]; (3525:) C-quinasa sustrato miristoilado rico en alanina (MARCKS); (3526:) sustrato de quinasa de proteína C rico en alanina miristoilada [Homo sapiens]; (3527:) miristoilo-CoA: proteína N-miristoiltransferasa [Homo sapiens]; (3528:) Na +/K + - ATPasa alfa 1 isoforma a de subunidad A proteína [Homo sapiens]; (3529:) Na +/K + -ATPasa alfa 1 subunidad isoforma b proteína [Homo sapiens]; (3530:) Na +/K + -ATPasa alfa 2 subunidad proteína [Homo sapiens]; (3531:) Na +/K + -ATPasa alfa 3 subunidad [Homo sapiens]; (3532:) Na +/K + -ATPasa alfa 4 subunidad isoforma 1 [Homo sapiens]; (3533:) Na +/K + -ATPasa alfa 4 subunidad isoforma 2 [Homo sapiens]; (3534:) Na +/K + -ATPasa beta 1 subunidad isoforma a [Homo sapiens]; (3535:) Na +/K + -ATPasa beta 1 subunidad isoforma b [Homo sapiens]; (3536:) Na +/K + -ATPasa beta 2 de la subunidad [Homo sapiens]; (3537:) Na +/K + -ATPasa beta 3 subunidad [Homo sapiens]; (3538:) N-acetilado-alfa-ligado dipeptidasa ácida 2 (dipeptidasa N-acetilada-alfa-ligado ácida II) (NAALADasa II); (3539:) dipeptidasa N-acetilada-alfa-ligada-ácida (NAALADasa); (3540:) N-acetilgalactosamina 4-sulfato de FERASA 6-O-sulfotrans-

(GalNAc4S-6ST) (células B RAG-proteína asociada a gen) (hBRAG); (3541:) sulfatasa N-acetilgalactosamina 6-sulfato [Homo sapiens]; (3542:) N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa precursor [Homo sapiens]; (3543:) N-acetilgalactosaminiltransferasa 7 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 7) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 7) (polipéptido GalNActransferasa 7) (GalNAc-T7) (pp-GalNTase 7); (3544:) N-acetilglucosamina cosamina quinasa [Homo sapiens]; (3545:) Transferasa N-acetilglucosamina-1-fosfato [Homo sapiens]; (3546:) N-acetilglucosamina-1-fosfodiéster alfa-N-acetilglucosaminidasa precursor (fosfodiéster alfa-Glc-NAc) (enzima de descubrimiento manosa6-fosfato); (3547:) N-acetilglucosamina-1-fosfodiéster acetilglucosaminidasaprecursor alfa-N-[Homo sapiens]; (3548:) N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa precursor subunidad gamma (GlcNAc-1-fosfotransferasa subunidad gamma) (UDP-N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, gamma subunidad); (subunidad es 3549:) "N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa alfa/beta precursor (GlcNAc-1-fosfotransferasa alfa/subunidad beta) (UDP-N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa subunidad es alfa/beta) (GNPTAB proteína de la cautela) [Contiene: N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa subunidad alfa; N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa subunidad beta]"; (3550:) N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa, la unidad de gamma sub- [Homo sapiens]; (3551:) N-acetilglucosamina-6-O-sulfotransferasa (GlcNAc6ST) [Homo sapiens]; (3552:) N-acetilglutamato sintasa [Homo sapiens]; (3553:) "N-acetilglutamato sintasa, precursor mitocondrial (Aminoácido acetiltransferasa) [Contiene:) N-acetilglutamato forma larga sintasa; forma corta sintasa N-acetilglutamato; forma de dominio sintasa conservado N-acetilglutamato."; (3554:) N-acetilglucosaminidasa beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa (enzima extensión poli-N-acetilglucosamina) (I-beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa) (Ig nT) (UDP-GlcNAc: betaGal beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 6); (3555:) N-acetilglucosaminidasa beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa (N-acetilglucosaminiltransferasa) (enzima de ramificación I) (IGNT); (3556:) N-acetilglucosaminidasa beta-1,6-N-acetilglucosaminiltransferasa [Homo sapiens]; (3557:) N-acetilneuraminato piruvato liasa [Homo sapiens]; (3558:) ácido N-acetilneuramínico fosfato sintasa [Homo sapiens]; (3559:) N-acetiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (3560:) N-acetiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (3561:) N-acetiltransferasa ESCO1 (Establecimiento de cohesión 1 homólogo 1) (ESCO1 homólogo 1) (ESO1 homólogo 1) (factor proteína 1) (EFO1p) (hEFO1) Establecimiento (CTF7 homólogo 1); (Hidrolasa 3562:) N-acilaminoacilo-péptido [Homo sapiens]; (3563:) N-acilglucosamina-ácido hidrolizante amidasa precursor (N-acilglucosamina amidohidrolasa) (Proteína ASAH) (Proteína Acidceramidasa); (3564:) N-acilglucosamina 2-epimerasa (GlcNAc 2-epimerasa) (N-acetil-D-Glucosamina 2-epimerasa) (AGE) (Proteína renina vinculante) (RnBP); (3565:) N-acilneuraminato citidililtransferasa (sintetasa ácido CMP-N-acetilneuramínico) (sintetasa CMP-NeuNAc); (3566:) N-acilneuraminato-9-fosfatasa (Neu5Ac-9-Pasa) (Haloácido dehalógenasa hidrolasa que contiene el dominio de proteína 4); (3567:) N-acilglucosamina amidohidrolasa (ceramidasa ácido) 1 isoforma b [Homo sapiens]; (3568:) N-acilglucosamina amidohidrolasa (ácido de ceramidasa) preproteína 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3569:) N-acilglucosamina amidohidrolasa 3 [Homo sapiens]; (3570:) N-acilglucosamina amidohidrolasa isoforma a de la proteína 1 precursor [Homo sapiens]; (3571:) N-acilglucosamina amidohidrolasa isoforma a de proteína 2 precursor [Homo sapiens]; (3572:) NAD quinasa (poli (P)/ATP NAD quinasa); esteroides (3573:) NAD (P) deshidrogenasa dependiente [Homo sapiens]; (3574:) NAD (P) H deshidrogenasa [quinona] 1 (quinona reductasa 1) (NAD (P) H: quinona oxidoreductasa 1) (QR1) (DT-diaforasa) (DTD) (azorreductasa) (reductasa filoquinona) (menadiona reductasa); (3575:) NAD (P) H menadiona oxidoreductasa 1, isoforma a inducible por dioxina [Homo sapiens]; (3576:) NAD (P) H menadiona oxidoreductasa 1, isoforma b inducible por dioxina [Homo sapiens]; (3577:) NAD (P) H menadiona oxidoreductasa 1, isoforma c inducible por dioxina [Homo sapiens]; (3578:) NAD + ADP-ribosiltransferasa; (3579:) dependiente de NAD desacetilasa sirtuina-1 (hSIRT1) (hSIR2) (SIR2Proteína 1); (3580:) dependiente de NAD desacetilasa sirtuina-2 (SIR2) (SIR2 proteína 2); (3581:) NAD desacetilasa dependiente sirtuina-3, precursor mitocondrial (Proteína SIR2 3) (hSIRT3); (Enzima málca 3582:) dependiente de NAD, precursor mitocondrial (NAD-ME) (Malicenzima2); (3583:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcomplejo 1 alfa, 10, 42kDaprecursor [Homo sapiens]; (3584:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcomplejo 1 alfa, 4, 9kDa [Homo sapiens]; (3585:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 5 [Homo sapiens]; (3586:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 8, 19 kDa [Homo sapiens]; (3587:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 beta subcomplejo, 2, 8kDaprecursor [Homo sapiens]; (3588:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo beta, 3, 12 kDa [Homo sapiens]; (3589:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo beta, 4, 15 kDa [Homo sapiens]; (3590:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 beta subcomplejo, 5, 16kDaprecursor [Homo sapiens]; (3591:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 beta subcomplejo, 6, 17 kDa isoforma 1 [Homo sapiens]; (3592:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 beta subcomplejo, 6, 17 kDa isoforma 2 [Homo sapiens]; (3593:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo beta, 7, 18 kDa [Homo sapiens]; (3594:) NADH genasa deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 1, precursor 75 kDa [Homo sapiens]; (3595:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 3, 30 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) [Homo sapiens]; (3596:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 4, 18 kDa (NADH-coenzima Q reductasa) [Homo sapiens]; (3597:) NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 6, 13kDa (NADH-coenzima Q reductasa) [Homo sapiens]; (3598:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 1 (NADH-ubiquinona oxidoreductasa MWFE subunidad) (I-MWFE Complejo) (CI-MWFE); (3599:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 10, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidoreductasa 42 kDasubunidad) (I-42 kD Complejo) (CI-42 kD); (3600:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 11 (NADH-ubiquinona oxidoreductasa subunidad B14.7) (Complejo I-B14.7) (CI-B14.7); (3601:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 12 (NADH-ubiquinona oxidoreductasa subunidad B17.2) (Complejo I-B17.2) (CIB17.2) (CIB17.2) (13 diferenciación kDa proteína asociada); (3602:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 13 (subunidad oxidoreductasa B16.6 NADH-ubiquinona) (Complejo I-

B16.6) (CI-B16.6) (gen asociado con retinoico-interferón proteína de mortalidad inducida 19) (GRIM-19) (muerte celular reguladora proteína GRIM-19); (3603:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 2 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B8 subunidad) (Complejo I-B8) (CI-B8); (3604:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 3 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B9 subunidad) (Complejo I-B9) (CI-B9); (3605:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 4 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa MLRQ subunidad) (I-MLRQ Complejo) (CI-MLRQ); (3606:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 5 (oxidorreductasa NADH-ubiquinona 13 kDa-B subunidad) (Complejo I-13 kD-B) (CI-13 kD-B) (Complejo I subunidad B13); (3607:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 6 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B14 subunidad) (Complejo I-B14) (CI-B14); (3608:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 7 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa subunidad B14.5a) (I-B14.5a Complejo) (CI-B14.5a); (3609:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 8 (oxidorreductasa NADH-ubiquinona 19 kDa subunidad) (I-19 kD Complejo) (CI-19 kD) (Complejo I-PGIV) (CI-PGIV); (3610:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 alfa subcomplejo subunidad 9, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 39 kDa subunidad) (I-39kD Complejo) (CI-39kD); (3611:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 1 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa MNLL subunidad) (I-MNLL Complejo) (CI-MNLL); (3612:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 10 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa PDSW subunidad) (I-PDSW Complejo) (CI-PDSW); (3613:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 11, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa ESSS subunidad) (Complejo I-ESSS) (CI-ESSS) (Proteína neuronal 17.3) (p17.3) (NP17.3); (3614:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 2, precursor mitocondrial (oxidorreductasa NADH-ubiquinona AGGG subunidad) (I-AGGG Complejo) (CI-AGGG); (3615:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 3 (oxidorreductasa subunidad B12 NADH-ubiquinona) (Complejo I-B12) (CI-B12); (3616:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 4 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B15 subunidad) (Complejo I-B15) (CI-B15); (3617:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 5, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa SGDHS subunidad) (I-SGDH Complejo) (CI-SGDH); (3618:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 6 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B17 subunidad) (Complejo I-B17) (CI-B17); (3619:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 7 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B18 subunidad) (Complejo I-B18) (CI-B18) (Proteína de adhesión celular SQM1); (3620:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 8, mitocondrial precursor (NADH-ubiquinona oxidorreductasa ASHIS subunidad) (Complejo I-ASHI) (CI-ASHI); (3621:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 beta subcomplejo subunidad 9 (NADH-ubiquinona oxidorreductasa B22 subunidad) (Complejo I-B22) (CI-B22); (3622:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 subunidad C1, precursor mitocondrial (oxidorreductasa NADH-ubiquinona KFYI subunidad) (Complejo I-KFYI) (CI-KFYI); (3623:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] 1 subunidad C2 (Subunidad NADH-ubiquinona oxidorreductasa B14.5b) (Complejo I-B14.5b) (CI-B14.5b); (3624:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] flavoProteína 1, precursor mitocondrial (oxidorreductasa NADH-ubiquinona 51 kDa subunidad) (complejidad 51kD) (CI-51kD) (NADH flavoProteína deshidrogenasa 1); (3625:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] flavoProteína 2, precursor mitocondrial (oxidorreductasa 24 kDa subunidad NADH-ubiquinona); (3626:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] flavoProteína 3, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 9 kDa subunidad) (Complejo I-9kD) (CI-9kD) (antígeno NY-REN-4); (3627:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 2, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 49 kDa subunidad) (I-49kD Complejo) (CI-49kD); (3628:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 3, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 30 kDa subunidad) (I-30 kD Complejo) (CI-30 kD); (3629:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 4, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 18 kDa subunidad) (I-18 Complejo kDa) (CI-18 kDa) (Complejo I-AQDQ) (CI-AQDQ); (3630:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 5 (oxidorreductasa NADH-ubiquinona 15 kDa subunidad) (I-15 Complejo kDa) (CI-15 kDa); (3631:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 6, mitocondrial precursor (oxidorreductasa NADH-ubiquinona 13 kDa subunidad) (Complejo I-13 kD-A) (CI-13 kD-A); (3632:) NADH deshidrogenasa [ubiquinona] proteína hierro-azufre 7, precursor mitocondrial (NADH-ubiquinona oxidorreductasa 20 kDa subunidad) (I-20 kD Complejo) (CI-20 kD) (PSST subunidad); (3633:) "b5 reductasa NADH-citocromo (B5R) (aforasa-1 Di-) (citocromo b5 reductasa 3) [Contiene:) NADH-citocromo b5 reductasa membrana boundform; NADH-citocromo forma soluble reductasa b5]."; (B5 reductasa 3634:) NADH-citocromo [Homo sapiens]; (3635:) "b5 reductasa NADH-citocromo; B5R [Homo sapiens]."; (3636:) NADH-ubiquinona oxidorreductasa 75 subunidad kDa, precursor mitocondrial (I-75 kD Complejo) (CI-75 kD); (3637:) NADP (+)- dependiente málico enzima - humanos (fragmento s); (3638:) "NADP + enzima málica dependiente; malato deshidrogenasa (oxaloacetatedecarboxilating) (NADP +) [Homo sapiens]."; (3639:) NADP dependiente de la isocitrato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (3640:) NADP dependiente de la enzima málica (NADP-ME) (enzima málica 1); (Enzima málica 3641:) NADP-dependiente, precursor mitocondrial (NADP-ME) (enzima málica O3); (Enzima málica 3642:) NADP-dependiente; (3643:) NADPH oxidasa 1 isoforma a larga [Homo sapiens]; (3644:) NADPH oxidasa 1 isoforma a variante larga [Homo sapiens]; (3645:) NADPH oxidasa 1 isoforma corta [Homo sapiens]; (3646:) NADPH oxidasa 3 (gp91phox homólogo 3) (GP91-3) (oxidasa2 mitogénica); (3647:) NADPH oxidasa 3 [Homo sapiens]; (3648:) NADPH oxidasa 4 (riñón superóxido productoras de NADPH oxidasa) (KOX-1) (Renal NAD (P) H-oxidasa); (3649:) NADPH oxidasa 5; (3650:) NADPH oxidasa homólogo 1 (NOX-1) (NOH-1) (NADH/NADPH mitogénico oxidasa P65-MOX subunidad) (mitogénica oxidasa 1) (mox1); (3651:) NADPH oxidasa, EF dominio de unión de calcio a mano 5 [Homo sapiens]; (3652:) NADPH - citocromo P450 reductasa (CPR) (P450R); (3653:) nardilysin (N-arginina convertasa dibásica) [Homo sapiens];

(3654:) precursor Nardilysin (N-arginina convertasa dibásico) (NRDconvertase) (NRD-C); (3655:) N-arginina convertasa dibásico [Homo sapiens]; (3656:) natriurético precursor del péptido A [Homo sapiens]; (3657:) precursor del péptido natriurético B preproteína [Homo sapiens]; (3658:) péptido natriurético Receptor A (NPR-A); (3659:) natriurético receptor del péptido A/ciclasa de guanilato A (atrion- atriuretic péptido receptor A) [Homo sapiens]; (3660:) receptor del péptido natriurético precursor b [Homo sapiens]; (3661:) citotoxicidad natural de activación del receptor 1 precursor (Proteína relacionada con p46 célula natural asesina) (NKp46) (hNKp46) (NKp46) (receptor de activación de células NK) (linfocitos antígeno 94 homólogo) (CD335antígeno); (3662:) citotoxicidad natural de activación del receptor 2 precursor (Proteína relacionada con p44 célula natural asesina) (NKp44) (NKp44) (activación de célula NK receptor) (linfocitos antígeno 95 homólogo) (CD336antígeno); (3663:) citotoxicidad natural de activación del receptor 3 precursor (célula natural asesina proteína relacionada con p30-) (NKp30) (NKp30) (antígeno Cd337); (3664:) células naturales asesinas receptor 2B4 precursor (NKR2B4) (NK tipo de célula proteína Ireceptor 2B4) (H2B4) (antígeno Cd244) (activación de células inductoras NK ligando) (uñas); (3665:) células asesinas naturales antígeno Cd94 (receptor de células NK) (células asesinas naturales miembro D subfamilia receptor 1 lectina celular) (KP43); (3666:) N-cadherina; (3667:) NCUBE1 [Homo sapiens]; (3668:) N-desacetilasa/N-sulfotransferasa (glucosaminilo heparán)2 [Homo sapiens]; (3669:) proteína NDUFS1 [Homo sapiens]; (3670:) Nedd4 E3 proteína ubiquitina ligasa WWP1 (WW dominio que contiene Proteína 1) (Proteína 5) (AIP5) Atropina interactuante 1; (3671:) NEDD4-como E3 ubiquitina-proteína WWP2 ligasa (WW dominio que contiene proteína 2) (proteína 2 atrofina interactuante 1-) (AIP2); (3672:) precursor NEDD8 (Proteína semejante a la ubiquitina Nedd8) (Neddilin); (3673:) NEDD8-activación de la enzima E1 de la subunidad catalítica (ubiquitina-activatingenzima 3) (enzima NEDD8 de activación E1 C) (enzima de activación de ubiquitina E1 C); (3674:) NEDD8-activación de la enzima E1 subunidad reguladora (Proteína 1) (precursor a de amiloide beta en proteínas de uniónProteína 1, 59 kDa) (APP-BP1) (Proteína protooncogén 1) (HPP1) AmiloidProteína vinculante; (3675:) Nedd8 enzima de activación de hUba3 [Homo sapiens]; (3676:) enzima NEDD8-conjugando [Homo sapiens]; (3677:) Nedd8-conjugación enzima hUbc12 [Homo sapiens]; (3678:) NEDD8-conjugación enzima NCE2 [Homo sapiens]; (3679:) NEDD8-conjugación enzima Ubc12 (ubiquitina-conjugación enzima E2 M) (NEDD8 proteína ligasa) (Proteína portadora NEDD8); (3680:) Nef asociada a la proteína 1 [Homo sapiens]; (3681:) nei endonucleasa VIII-1 [Homo sapiens]; (3682:) nei 2 [Homo sapiens]; (3683:) Nematodo nicotínico receptor de la acetilcolina (nAChR); (3684:) neo-poli A) polimerasa ([Homo sapiens]; (3685:) nefrina [Homo sapiens]; (3686:) factor de crecimiento nervioso (NGF); (3687:) precursor Netrina receptor DCC (Proteína supresora de tumores DCC) (supresor de cáncer colorrectal); (3688:) Netrina precursor UNC5A receptor (Unc-5 homólogo A) (Unc-5 homólogo 1); (3689:) Netrina precursor del receptor Unc5B (Unc-5 homólogo B) (Unc-5 homólogo 2) (p53-regulado receptor de la muerte y la proteína de la vida 1); (3690:) Netrina precursor UNC5C receptor (Unc-5 homólogo C) (Unc-5 homólogo 3); (3691:) receptor Netrina precursor UNC5D (Unc-5 homólogo D) (Unc-5 homólogo 4); (3692:) madre neural regulador dendrita derivado de células [Homo sapiens]; (3693:) proteína de la cadena neural (NTP); (Proteína 3,694:) neuralized 2; (3695:) neuraminidasa; (3696:) precursor neuraminidasa [Homo sapiens]; (3697:) neuroblastoma relacionada con proteasa de apoptosis [Homo sapiens]; (3698:) neuroendocrino convertasa 1 precursor (NEC 1) (PC1) (Prohormona convertasa 1) (Proteína convertasa 1); (3699:) neuroendocrino convertasa 2 precursor (NEC 2) (PC2) (Prohormona convertasa 2) (Proteína convertasa 2) (endoproteasa KEX2 2); (3700:) Neurofibromin (Proteína relacionada con Neurofibromatosis-NF-1) [Contiene: Neurofibromin truncada]; (3701:) isoforma a neurofibromina 1 [Homo sapiens]; (3702:) isoforma a neurofibromina 2 [Homo sapiens]; (3703:) neurofilamentos, polipéptido ligero 68kDa [Homo sapiens]; (3704:) "neurogénica locus muesca proteína homólogo 1 de precursor (Notch 1) (HN1) (Proteína Notch translocación asociada TAN-1) [Contiene:) Notch 1 truncamiento extracelular; Notch 1 dominio intracelular]."; (3705:) "2 precursor neurogénica locus muesca proteína homólogo (Notch2) (HN2) [Contiene:) Notch2truncamiento extracelular; Notch2dominio intracelular]."; (3706:) "neurogénica locus muesca proteína homólogo 3 precursor (Notch3) [Contiene:) Notch3 truncamiento extracelular; Notch3 dominio intracelular]."; (3707:) "4 precursor neurogénica locus muesca proteína homólogo (Notch4) (hNotch4) [Contiene:) Notch4truncamiento extracelular; Notch dominio 4intracelular]."; (3708:) neuroquinina NK1 receptor; (3709:) neuroquinina NK2 Receptor; (3710:) neuroquinina NK3 Receptor; (3711:) Neuromedina K receptor (NKR) (neuroquinina receptor B) (NK-3 del receptor) (NK-3R) (receptor de taquiquinina 3); (3712:) Neuromedina U receptor 1 (NMU-R1) (G-receptor acoplado a proteína 66) (G-receptor acoplado a proteína FM-3); (3713:) Neuromedina U receptor 2 (NMU-R2) (G-receptor acoplado a proteína TGR-1) (G-receptor acoplado a proteína FM-4); (3714:) receptor Neuromedina-B (NMB-R) (bombesina receptor Neuromedina de preferencia B); (3715:) neuronal precursor receptor de acetilcolina subunidad de la proteína alfa10 (receptor nicotínico de acetilcolina subunidad alfa 10) (alfa10 nAChR); (3716:) Neuronal receptor de acetilcolina subunidad de la proteína precursor alfa-3; (3717:) Neuronal subunidad de la proteína precursor a del receptor de acetilcolina alfa-5; (3718:) acetilcolina neuronal proteína del receptor de subunidad precursor alfa-6; (3719:) acetilcolina neuronal proteína del receptor de subunidad alfa-9 precursor (receptor nicotínico de acetilcolina subunidad alfa 9) (nAChR alfa 9); (3720:) receptor nicotínico neuronal de la acetilcolina (nAChR); (3721:) receptor pentraxina neuronal; (3722:) neuronal triptófano hidroxilasa [Homo sapiens]; (Receptor 3723:) neurona derivados NOR-1- humana; (3724:) neuropéptido FF receptor 1 (G-receptor acoplado a proteína 147) (relacionado RFamida-receptor del péptido OT7T022); (3725:) neuropéptido FF receptor 2 (neuropéptido G-proteína receptor acoplado) (G-receptor acoplado a proteína 74) (G-proteína receptor acoplado HLWAR77); (3726:) neuropéptido S receptor (G-proteína del receptor 154 acoplado) (G proteína acoplado-receptor para tibilidad asma suscep-) (G-proteína receptor acoplado PGR14); (3727:) El neuropéptido Y receptor de tipo 1 (NPY1-R); (3728:) El neuropéptido Y receptor de tipo 2 (NPY2-R) (receptor NPY-Y2); (3729:) El neuropéptido Y receptor de tipo 4 (NPY4-R) (polipéptido receptor pancreático 1) (PP1); (3730:) El neuropéptido Y receptor de

tipo 5 (NPY5-R) (receptor NPY5) (Y5receptor) (NPY5); (3731:) El neuropéptido Y Y1 receptor (NPY Y1 R); (3732:) El neuropéptido Y Y2 Receptor (NPY Y2R); (3733:) El neuropéptido Y Y4 Receptor (NPY Y4R); (3734:) El neuropéptido Y Y5 Receptor (NPY Y5R); (3735:) Neuropéptidos - B/W receptor de tipo 1 (G-proteína del receptor 7 acoplada); (3736:) neuropéptidos B/W receptor de tipo 2 (Proteína G- receptor 8 acoplada); (3737:) neuropilina y tolloid la proteína 1 precursor (Proteína de cerebro-específico transmembrana que contiene 2 CUB y 1 receptor de LDL clase proteína Adominios 1); (3738:) neuropilina y tolloid la proteína 2 precursor (Proteína de cerebro-específico transmembrana que contiene 2 CUB y 1 receptor de LDL clase A proteína dominios 2); (3739:) neuropilina-1 precursor (Vascular endotelial factor de crecimiento celular 165receptor) (antígeno Cd304); (3740:) neuropilina-2 factor de 165receptor 2) precursor (crecimiento de células endoteliales vasculares; (3741:) neurotensina Receptor; (3742:) neurotensina receptor de tipo 1 (NT-R-1) (receptor de neurotensina de alta afinidad levocabastina insensible) (NTRH); (3743:) neurotensina receptor de tipo 2 (NT-R-2) (Levocabastina-neurotensina sensible receptor) (receptor NTR2); (3744:) neurotensina/neuromedina N preproteína [Homo sapiens]; (Acelerador de la producción de 3745:) factor neurotrófico; (3746:) Neurotrófico quinasa de tirosina de receptor 1 (NTRK1); (3747:) receptor neurotrófico quinasa de tirosina 2 (NTRK2); (3748:) neurotrofina 5 preproteína [Homo sapiens]; (3749:) precursor neurotripsina [Homo sapiens]; (3750:) Neutral alfa-glucosidasa AB precursor (subunidad alfa glucosidasa II); (3751:) Neutral transportador de aminoácidos B (0) (ATB (0)) (aminoácidos de sodio-dependentneutral tipo transportador 2) (RD 114/tipo de simio receptor Dretrovirus) (babuino M7 receptor del virus); (3752:) ceramidasa Neutral (NCDasa) (NCDasa) (acilesfingosina desacilasa 2) (N-acilesfingosina amidohidrolasa 2) (BCDasa) (LCDasa) (HCD) [Contiene:] forma soluble ceramidasa Neutral]; (3753:) Neutral dopeptidasa ES-(NEP); (3754:) esfingomielinasa neutra (nSMasa); (3755:) neutrófilos catepsina G; (3756:) Neu- precursor trophil collagenasa (metaloproteínasa de matriz-8) (MMP-8) (PMNL collagenasa) (PMNL-CL); (Factor citosol 3757:) neutrófilos 4 (NCF-4) (neutrófilos NADPH oxidasa factor 4) (p40phox) (p40phox); (3758:) neutrófilos factor de tosolic Cy-1 [Homo sapiens]; (3759:) factor de citosólica de neutrófilos 4 (40 kD) isoforma 1 [Homo sapiens]; (3760:) factor de citosólica de neutrófilos 4 (40 kD) isoforma 2 [Homo sapiens]; (3761:) elastasa de neutrófilos; (3762:) NFS1 nitrógeno fijación 1 [Homo sapiens]; (3763:) "liasa N-glicosilasa/ADN [Incluye:] 8-oxoguanina ADN glicosilasa; ADN (sitioapurínico o apirimidínico) liasa (AP liasa)]."; (3764:) niacina Receptor; (Precursor 3765:) nicastrina; (3766:) NICE-5 proteína [Homo sapiens]; (3767:) Nicotinamida adenina dinucleótido sintetasa (NAD); (3768:) nicotinamida mononucleótido adenilil transferasa [Homo sapiens]; (3769:) Nicotinamida de mononucleótido adeniltransferasa 1 (NMNadenililtransferasa 1); (3770:) mononucleótido nicotinamida adeniltransferasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3771:) mononucleótido nicotinamida adeniltransferasa 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3772:) nucleótido nicotinamida adeniltransferasa 1 [Homo sapiens]; (3773:) nucleótido nicotinamida adeniltransferasa 3 [Homo sapiens]; (3774:) nicotinamida ribósido quinasa 1 [Homo sapiens]; (3775:) Nicotinamida ribósido quinasa 2 (integrina beta-1-Proteína de unión 3) (Proteína muscular integrina vinculante) (MIBP); (3776:) nicotinamida ribósido quinasa 2 [Homo sapiens]; (3777:) nicotínico receptor de ácido 1 (acoplados a G-proteína 109A receptor) (acoplado a G-proteína HM74A receptor); (3778:) receptor de ácido nicotínico 2 (acoplado a G-proteína 109B receptor) (G-receptor acoplado a proteína HM74) (acoplado a G-proteína receptor HM74B); (3779:) receptor nicotínico; (Proteína que contiene el dominio 3780:) NIFU N-terminal, precursor mitocondrial (Proteína NIFU) (hierro-azufre montaje clúster enzimaisc); (3781:) óxido nítrico Neutralizador; (3782:) óxido nítrico sintasa (NOS); (3783:) óxido nítrico sintasa 1 (neuronal) [Homo sapiens]; (3784:) óxido nítrico sintasa 2A isoforma 1 [Homo sapiens]; (3785:) óxido nítrico sintasa 2A isoforma 2 [Homo sapiens]; (3786:) óxido nítrico sintasa 3 (células endoteliales) [Homo sapiens]; (3787:) óxido nítrico sintasa tráfico isoforma 1 [Homo sapiens]; (3788:) óxido nítrico sintasa tráfico isoforma 2 [Homo sapiens]; (3789:) nítrico sintasa de óxido, inducible (NOS tipo II) (inducible NO sintasa) (inducible NOS) (iNOS) (hepatocitos NOS) (HEP-NOS); (3790:) sintasa de óxido nítrico; (3791:) óxido nítrico sintasa IIC (NOS tipo II C) (NOSIIC); (3792:) óxido nítrico sintasa, cerebro (NOS tipo I) (NOS neuronal) (N-NOS) (nNOS) (constitutiva NOS) (NC-NOS) (bNOS); (3793:) óxido nítrico sintasa, endoteliales (EC-NOS) (NOS tipo III) (NOSIII) (NOS endotelial) (eNOS) (constitutiva NOS) (cNOS); (3794:) NKG2- A/NKG2-B tipo II proteína de membrana integral (NKG2-A/B de activación de NK receptor) (NK receptor de la célula A) (CD159aantígeno); (3795:) NKG2-C de tipo II proteína de membrana integral (NKG2-C-activación NKreceptor) (NK receptor de células C) (antígeno Cd159c); (3796:) NKG2-D de tipo II proteína de membrana integral (NKG2-D-activación NKreceptor) (NK D receptor de la célula) (célula miembro Killer lectina receptor subfamilia K 1) (antígeno Cd314); (3797:) NKG2-E de tipo II proteína de membrana integral (NKG2-E-activación NKreceptor) (NK receptor de células E); (3798:) NKG2-F tipo II proteína de membrana integral (NKG2-F-activación NKreceptor) (NK receptor de células F); (3799:) N-quinasa; (3800 proteína :) NME1-NME2 [Homo sapiens]; (3801:) N-metilo purina ADN-glicosilasa [Homo sapiens]; (3802:) N-metilo-D-aspartato (NMDA) del receptor; (3803:) N-metilpurina-ADN glicosilasa isoforma a [Homo sapiens]; (3804:) N-metilpurine- ADN glicosilasa isoforma b [Homo sapiens]; (3805:) N-metilpurina-ADN glicosilasa isoforma c [Homo sapiens]; (3806:) Nmiristoiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (3807:) receptor de nociceptina (receptor orfanina FQ) (Kappa de tipo 3 opioidreceptor) (KOR-3); (3808:) NOD2 (CARD15) Receptor; (3809:) no canónica de conjugación a ubiquitina Enzima 1 (NCUBE1) [Homo sapiens]; (3810:) alfa no funcional (1,2)-fucosiltransferasa [Homo sapiens]; (3811:) células no metastásicas 1, la proteína (NM23A) expresada en la isoforma a [Homo sapiens]; (3812:) células no metastásicas 1, la proteína (NM23A) expresada en isoforma b [Homo sapiens]; (3813:) células no metastásicas 2, proteína (NM23B) expresada en [Homo sapiens]; (De la recaptación de norepinefrina 3814:); (3815:) Proteína Notch-1; (3816:) noviembre precursor [Homo sapiens]; (3817:) nueva enzima de unión a AMP-[Homo sapiens]; (3818:) nueva proteína [Homo sapiens]; (3819:) N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa (sulfamidasa) [Homo sapiens]; (3820:) N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa [Homo sapiens]; (3821:) N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa precursor

(Sulfoglucosaminasulfamidasa) (Sulphamidasa); (3822:) NT-3 factor de crecimiento precursor del receptor (neurotrófico quinasa de tirosina receptor tipo 3) (TrkC quinasa de tirosina) (gp145-TrkC) (TrkC); (3823:) N-terminal Asn amidasa [Homo sapiens]; (3824:) endonucleasa nth III-1 [Homo sapiens]; (3825:) N-Tipo de calcio Bloqueador de canales (NCCB); (3826:) familia Nuak SNF1 quinasa 1 (relacionado AMPK-quinasa de proteína 5); (3827:) Nuak familia SNF1 quinasa 2 (quinasa relacionada con SNF1/AMP quinasa) (SNARK); (3828:) factor nuclear (derivado de eritroide 2)-comO2 [Homo sapiens]; (3829:) factor nuclear kappa-B, subunidad 1 [Homo sapiens]; (3830:) factor nuclear Kappa B (NF-kB); (3831:) receptor nuclear 0B1 (Nuclear receptor DAX-1) (DSS-AHC criti- calregion sobre la proteína X cromosoma 1); (3832:) ORb2 receptor nuclear (nuclear receptor SHP) (Pequeña socio heterodímero); (3833:) coactivador receptor nuclear R3 (NCoA-3) (tiroides molécula de la hormona receptor activador 1) (TRAM-1) (ACTR) (Receptor asociado coactivador 3) (RAC-3) (amplificado en cáncer-1 proteína de mama) (AIB -1) (Proteína del receptor de esteroides coactivador 3) (SRC-3) (Proteína CBP-interactuando) (pCIP); (3834:) receptor nuclear proteína de interacción 1 [Homo sapiens]; (3835:) receptor nuclear ROR-alfa (receptor nuclear RZR-alfa); (3836:) receptor nuclear ROR-beta (receptor nuclear RZR-beta); (3837:) receptor nuclear ROR-gamma (receptor gamma nuclear RZR-); (3838:) subfamilia de receptor es nucleares 1, grupo H, miembro 4 [Homo sapiens]; (3839:) receptor nuclear subfamilia 3, grupo C, miembro 1 isoforma alfa [Homo sapiens]; (3840:) subfamilia de receptor es nucleares 3, grupo C, miembro 1 isoforma beta [Homo sapiens]; (3841:) subfamilia de receptor nuclear 3, grupo C, miembro 1 isoforma gamma [Homo sapiens]; (3842:) subfamilia de receptor nucleas 5, grupo A, miembro 1 [Homo sapiens]; (3843:) receptor nuclear subfamilia 5, grupo A, miembro 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (3844:) subfamilia de receptor nuclear 5, grupo A, miembro 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (3845:) nucleolar proteína GU2 [Homo sapiens]; (3846:) nucleolina; (3847:) nucleósidos difosfato quinasa A (NDK A) (NDP quinasa A) (proteína de tumor metastático asociado) (factor de inhibición de metástasis nm23) (nm23-H1) (granzima A-activado DNasa) (GAAD); (3848:) nucleósidos difosfato quinasa B (NDK B) (NDP quinasa B) (nm23-H2) (C-myc purina-de unión al factor de transcripción PUF); (3849:) transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI); (3850:) "nucleótido proteína de unión; NBP [Homo sapiens]."; (3851:) NUDIX motivo de tipo 14 [Homo sapiens]; (3852:) de tipo NUDIX motivo 1 isoforma a p18 [Homo sapiens]; (3853:) de tipo NUDIX motivo 1 isoforma a P22 [Homo sapiens]; (3854:) de tipo NUDIX motivo 2 [Homo sapiens]; (3855:) O6-alquilguanina-ADN alquiltransferasa (AGT); (3856:) metiltransferasa O-6-metilguanina-ADN; (3857:) OB-Cadherina; (3858:) olfativa 10A1 receptor (receptor olfativo 11-403) (OR11-403); (3859:) receptor olfativo 10A3 (HTPCR12); (3860:) receptor olfativo 10A4 (HP2) (proteína olfativa JCG5 receptor); (3861:) receptor olfativo 10a5 (HP3) (proteína olfativa JCG6 receptor); (3862:) receptor olfativo 10A6; (3863:) receptor olfativo 10A7; (3864:) receptor olfativo 10AD1; (3865:) olfativa 10AG1 receptor (OR11-160 receptor olfativo); (3866:) receptor olfativo 10C1 (Hs6M1-17); (3867:) receptor olfativo 10D4; (3868:) 10G2 receptor olfativo; (3869:) olfativa 10G3 receptor (OR14-40 receptor olfativo); (3870:) olfativa 10G4 receptor (OR11-278 receptor olfativo); (3871:) olfativa 10G6 receptor (OR11-280 receptor olfativo); (3872:) 10G7 receptor olfativo; (3873:) olfativa 10G8 receptor (OR11-282 receptor olfativo); (3874:) 10G9 receptor olfativo; (3875:) receptor olfativo 10H1; (3876:) receptor olfativo 10H2; (3877:) receptor olfativo 10H3; (3878:) receptor olfativo 10H4; (3879:) receptor olfativo 10H5; (3880:) receptor olfativo 10J1 (olfativa similar al receptor de proteína HGMP07J) (receptor olfativo OR1-26); (3881:) receptor olfativo 10J3; (3882:) receptor olfativo 10J5; (3883:) receptor olfativo 10J6; (3884:) receptor olfativo 10K1; (3885:) olfativa 10K2 receptor (receptor olfativo OR1-4); (3886:) olfativa 10P1 receptor (receptor olfativo OR12-7); (3887:) receptor olfativo 10Q1; (3888:) receptor olfativo 10R2; (3889:) 10S1 receptor olfativo; (3890:) receptor olfativo 10T2 (receptor OR1-3 olfativo); (3891:) 10V1 receptor olfativo; (3892:) receptor olfativo 10W1 (receptor olfativo OR11-236); (3893:) olfativa 10X1 receptor (OR1-14 receptor olfativo); (3894:) receptor olfativo 10Z1; (3895:) receptor olfativo 11A1 (Hs6M1-18); (3896:) receptor olfativo 11 G2; (3897:) receptor olfativo 11H1 (receptor olfativo 22-1) (OR22-1); (3898:) receptor olfativo 11 H4 (olfativa OR14-36 receptor); (3899:) receptor olfativo 11 H6 (olfativa OR14-35 receptor); (3900:) receptor olfativo 11L1; (3901:) receptor olfativo 12D2 (Hs6M1-20); (3902:) receptor olfativo 12D3 (Hs6M1-27); (3903:) olfativa 13A1 receptor (receptor olfativo OR10-3); (3904:) receptor olfativo 13C2; (3905:) receptor olfativo 13C3; (3906:) receptor olfativo 13C4; (3907:) receptor olfativo 13C5; (3908:) receptor olfativo 13C8; (3909:) receptor olfativo 13C9; (3910:) receptor olfativo 13D1; (3911:) 13F1 receptor olfativo; (3912:) 13G1 receptor olfativo; (3913:) receptor olfativo 13H1; (3914:) receptor olfativo 13J1; (3915:) receptor olfativo 1A1 (receptor olfativo 17-7) (OR17-7) (receptor olfativo OR17-11); (3916:) receptor olfativo 1A2 (receptor olfativo 17-6) (OR17-6) (receptor olfativo OR17-10); (3917:) receptor olfativo 1B1 (receptor olfativo 9-B) (OR9-B) (Olfactor y receptor OR9-26); (3918:) receptor olfativo 1C1 (TPCR27 receptor olfativo) (Olfactor y receptor OR1-42); (3919:) receptor olfativo 1D2 (olfativa similar al receptor de proteína HGMP07E) (receptor olfativo 17-4) (OR17-4); (3920:) receptor olfativo 1D4 (receptor olfativo 17-30) (OR17-30); (3921:) receptor olfativo 1D5 (receptor olfativo 17-31) (OR17-31); (3922:) receptor olfativo 1E1 (receptor olfativo la proteína HGMP07I) (receptor olfativo 17-2/17-32) (OR17-2) (OR17-32) (Olfactor y receptor 13-66) (OR13-66) (receptor olfativo 5-85) (OR5-85); (3923:) olfativa 1Re2receptor (receptor olfativo 17-93/17-135/17-136) (OR17-93) (OR17-135) (OR17-136); (3924:) olfativa 1F1 receptor (receptor olfativo 16-35) (OR16-35) (receptor olfativo OR16-4); (3925:) olfativa 1F10 receptor (receptor olfativo 3-145) (OR3-145); (3926:) olfativa F12 receptor (Hs6M1-35P); (3927:) receptor olfativo 1F2 (OLFmf2); (3928:) receptor olfativo 1G1 (receptor olfativo 17-209) (OR17-209); (3929:) receptor olfativo 1I1 (receptor olfativo 19-20) (OR19-20); (3930:) receptor olfativo 1J1 (OR9-18 receptor olfativo); (3931:) receptor olfativo 1J2 (OST044) (HSA5) (HTPCR15) (Olfactor y receptor OR9-19); (3932:) receptor olfativo 1J4 (HTPCR01) (receptor olfativo OR9-21); (3933:) 1K1 receptor olfativo; (3934:) receptor olfativo 1L1 (receptor olfativo 9-C) (OR9-C); (3935:) receptor olfativo 1L3 (receptor olfativo 9-D) (OR9-D) (Olfactor y receptor OR9-28); (3936:) receptor olfativo 1L4 (receptor olfativo 9-E) (OR9-E) (OST046); (3937:) receptor olfativo 1L6; (3938:) receptor olfativo 1L8 (OR9-24

receptor olfativo); (3939:) receptor olfativo 1M1 (receptor olfativo 19-6) (OR19-6); (3940:) receptor olfativo 1N1 (receptor olfativo 1-26) (OR1-26) (receptor olfativo 1N3) (receptor olfativo OR9-22); (3941:) receptor olfativo 1N2; (3942:) olfativa 1Q1 receptor (receptor olfativo TPCR106) (Olfactor y receptor 9-A) (OR9-A) (OST226) (receptor olfativo OR9-25); (3943:) receptor olfativo 1S1; (3944:) receptor olfativo 1S2; (3945:) receptor olfativa 2A12; (3946:) receptor olfativo 2A14 (OST182); (3947:) receptor olfativo 2A2 (OR7-11 receptor olfativo); (3948:) receptor olfativo 2A4 (OR6-37 receptor olfativo); (3949:) receptor olfativo 2A42; (3950:) receptor olfativo 2A5 (receptor olfativo 7-138/7-141) (OR7-138) (OR7-141); (3951:) receptor olfativo 2A7; (3952:) receptor toria Olfac-2AE1; (3953:) olfativa 2AG1 receptor (HT3); (3954:) receptor olfativo 2AJ1; (3955:) olfativa 2AK2 receptor (OR1-47 receptor olfativo); (3956:) olfativa 2AP1 receptor (receptor olfativo OR12-9); (3957:) receptor olfativo 2B11; (3958:) receptor olfativo 2B2 (receptor olfativo 6-1) (OR6-1) (Hs6M1-10); (3959:) receptor olfativo 2B3 (receptor olfativo 6-4) (OR6-4) (Olfactor y receptor OR6-14) (Hs6M1-1); (3960:) receptor olfativo 2B6 (receptor olfativo 6-31) (OR6-31) (receptor olfativo 5-40) (OR5-40) (Hs6M1-32); (3961:) receptor olfativo 2B8 (Hs6M1-29P); (3962:) receptor olfativo 2C1 (OLFmF3); (3963:) receptor olfativo 2C3; (3964:) receptor olfativo 2D2 (receptor olfativo 11-610) (OR11-610) (HB2) (receptor olfativo OR11-88); (3965:) receptor olfativo 2D3; (3966:) olfativa 2F1 receptor (proteína olfativa similar al receptor de OLF3); (3967:) olfativa 2F2 receptor (receptor olfativo 7-1) (OR7-1) (Olfactor y receptor OR7-6); (3968:) receptor olfativo 2G2 (OR1-32 receptor olfativo); (3969:) receptor olfativo 2G3 (OR1-33 receptor olfativo); (3970:) receptor olfativo 2G6; (3971:) receptor olfativo 2H1 (Hs6M1-16) (receptor olfativo 6-2) (OR6-2) (OLFR42A-9004.14/9026,2); (3972:) receptor olfativo 2H2 (Hs6M1-12) (olfativa similar al receptor de proteína FAT11); (3973:) receptor olfativo 2H7 (OLFR42B-9079.6); (3974:) receptor olfativo 2I1; (3975:) receptor olfativo 2J1 (receptor olfativo 6-5) (OR6-5) (Hs6M1-4); (3976:) receptor olfativo 2J2 (receptor olfativo 6-8) (OR6-8) (Hs6M1-6); (3977:) receptor olfativo 2J3 (receptor olfativo 6-6) (OR6-6) (Hs6M1-3); (3978:) olfativa 2K2 receptor (HTPCRH06); (3979:) 2L13 receptor olfativo ; (3980:) receptor olfativo 2L2 (HTPCRH07); (3981:) receptor olfativo 2L3; (3982:) receptor olfativo 2L5 (OR1-53 receptor olfativo); (3983:) receptor olfativo 2L8 (OR1-46 receptor olfativo); (3984:) receptor olfativo 2M1 (proteína olfativa similar al receptor de JCG10) (OST037); (3985:) receptor olfativo 2M2 (OST423); (3986:) receptor olfativo 2M3 (OR1-54 receptor olfativo); (3987:) receptor olfativo 2M4 (TPCR100 receptor olfativo) (OST710) (HTPCRX18) (receptor olfativo OR1-55); (3988:) receptor olfativo 2M7 (OR1-58 receptor olfativo); (3989:) olfativa 2S2 receptor (receptor olfativo OR9-3); (3990:) receptor olfativo 2T1 (receptor olfativo 1-25) (OR1-25) (receptor olfativo OR1-61); (3991:) olfativa 2T10 receptor (OR1-64 receptor olfativo); (3992:) olfativa 2T11 receptor (OR1-65 receptor olfativo); (3993:) olfativa 2T12 receptor (OR1-57 receptor olfativo); (3994:) receptor olfativo 2T2 (OR1-43 receptor olfativo); (3995:) olfativa 2T27 receptor (OR1-67 receptor olfativo); (3996:) 2T29 receptor olfativo ; (3997:) receptor olfativo 2T3; (3998:) olfativa 2T33 receptor (OR1-56 receptor olfativo); (3999:) olfativa 2T34 receptor (OR1-63 receptor olfativo); (4000:) olfativa 2T35 receptor (OR1-66 receptor olfativo); (4001:) receptor olfativo 2T4 (OR1-60 receptor olfativo); (4002:) receptor olfativo 2T5 (OR1-62 receptor olfativo); (4003:) receptor olfativo 2T6 (OST703); (4004:) olfativa 2V2 receptor (receptor olfativo OR5-3); (4005:) receptor olfativo 2W1 (Hs6M1-15); (4006:) receptor olfativo 2W3 (OR1-49 receptor olfativo); (4007:) receptor olfativo 2Y1 (receptor olfativo OR5-2); (4008:) receptor olfativo 2Z1 (receptor olfativo OR19-4); (4009:) receptor olfativo 3A1 (receptor olfativo 17-40) (OR17-40); (4010:) receptor olfativo 3A2 (receptor olfativo 17-228) (OR17-228); (4011:) receptor olfativo 3A3 (receptor olfativo 17-201) (OR17-201); (4012:) receptor olfativo 3A4 (receptor olfativo 17-24) (OR17-24); (4013:) receptor olfativo 4A15 (OR11-118 receptor olfativo); (4014:) receptor olfativo 4A16 (OR11-117 receptor olfativo); (4015:) receptor olfativo 4A4 (OR11-107 receptor olfativo); (4016:) receptor olfativo 4A47 (OR11-113 receptor olfativo); (4017:) receptor olfativo 4A5 (OR11-111 receptor olfativo); (4018:) receptor olfativo 4B1 (OST208) (receptor olfativo OR11-106); (4019:) receptor olfativo 4C11 (receptor olfativo OR11-136); (4020:) receptor olfativo 4C12 (receptor olfativo OR11-259); (4021:) receptor olfativo 4C13 (receptor olfativo OR11-260); (4022:) receptor olfativo 4C15 (olfativa OR11-127 receptor) (Olfactor y receptor OR11-134); (4023:) receptor olfativo 4C16 (receptor olfativo OR11-135); (4024:) receptor olfativo 4C3 (OR11-98 receptor olfativo); (4025:) receptor olfativo 4C5 (OR11-99 receptor olfativo); (4026:) receptor olfativo 4C6 (OR11-138 receptor olfativo); (4027:) receptor olfativo 4D1 (olfativa TPCR16 receptor); (4028:) receptor olfativo 4D10 (receptor olfativo OR11-251); (4029:) receptor olfativo 4D11; (4030:) receptor olfativo 4d2 (olfativa OR17-24 receptor) (B-limfocitomembrana BC2009 proteína); (4031:) receptor olfativo 4D5 (OR11-276 receptor olfativo); (4032:) receptor olfativo 4D6 (OR11-250 receptor olfativo); (4033:) receptor olfativo 4D9 (OR11-253 receptor olfativo); (4034:) receptor olfativo 4E2 (OR14-42 receptor olfativo); (4035:) receptor olfativo 4F14; (4036:) receptor olfativo 4F15; (4037:) receptor olfativo 4F17; (4038:) olfativa 4F29 receptor (receptor olfativo OR1-1); (4039:) receptor olfativo 4F3; (4040:) olfativa 4F4 receptor (HS14a-1-A) (receptor olfativo OR19-3); (4041:) receptor olfativo 4F5; (4042:) receptor olfativo 4F6; (4043:) receptor olfativo 4H12; (4044:) 4K1 receptor olfativo ; (4045:) receptor olfativo 4K13 (OR14-27 receptor olfativo); (4046:) receptor olfativo 4K14 (OR14-22 receptor olfativo); (4047:) 4K15 receptor olfativo ; (4048:) 4K17 receptor olfativo ; (4049:) 4K2 receptor olfativo ; (4050:) 4K3 receptor olfativo ; (4051:) 4K5 receptor olfativo ; (4052:) receptor olfativo 4L1 (OR14-28 receptor olfativo); (4053:) receptor olfativo 4M1; (4054:) receptor olfativo 4M2; (4055:) receptor olfativo 4N2 (receptor olfativo OR14-8); (4056:) receptor olfativo 4N4; (4057:) receptor olfativo 4N5 (OR14-33 receptor olfativo); (4058:) receptor olfativo 4P4; (4059:) olfativa 4Q3 receptor (receptor olfativo OR14-3); (4060:) receptor olfativo 4S1; (4061:) receptor olfativo 4S2; (4062:) 4X1 receptor olfativo ; (4063:) 4X2 receptor olfativo ; (4064:) receptor olfativo 51A2; (4065:) receptor olfativo 51A4; (4066:) receptor olfativo 51A7; (4067:) receptor olfativo 51 B2 (HOR5'beta3 receptor de odorizantes); (4068:) olfativa 51B4 receptor (HOR5'beta1 receptor de odorizantes); (4069:) olfativa 51B5 receptor (odorante HOR5'beta5 receptor) (Olfactor y receptor OR11-37); (4070:) olfativa 51B5 receptor (HOR5'beta6 receptor de odorizantes); (4071:) receptor olfativo 51D1 (receptor olfativo OR11-14);

(4072:) 51E1 receptor olfativo ; (4073:) receptor olfativo 51E2 (específico de la próstata G-proteína receptor acoplado) (HPRAJ); (4074:) 51F2 receptor olfativo ; (4075:) 51G1 receptor olfativo ; (4076:) receptor olfativo 51 G2; (4077:) receptor olfativo 51H1; (4078:) receptor olfativo 5111 (HOR5'beta11 receptor de odorizantes) (Olfactor y receptor OR11-39); (4079:) receptor olfativo 5112 (HOR5'beta12 receptor de odorizantes) (Olfactor y receptor OR11-38); (4080:) receptor olfativo 51 L1; (4081:) ÖI- 51M1 receptor de fábrica (HOR5'beta7 odorante receptor) (Olfactor y receptor OR11-40); (4082:) receptor olfativo 51Q1; (4083:) 51S1 receptor olfativo ; (4084:) receptor olfativo 51T1; (4085:) olfatoriO51V1 receptor (HOR3'-beta1 odorante receptor) (Olfactor y receptor OR11-36); (4086:) olfativa 52A1 receptor (HPFH1OR) (odorante HOR3'-beta4 receptor); (4087:) olfativa 52A5 receptor (HOR3'-beta5 odorante receptor) (Olfactor y receptor OR11-33); (4088:) 52Rb2receptor olfativo ; (4089:) olfativa 52B4 receptor (receptor olfativo OR11-3); (4090:) receptor olfativo 52B6; (4091:) receptor olfativo 52D1 (odorante receptor HORS'beta14) (Olfactor y receptor OR11-43); (52E1 receptor 4092:) ÖI- fábrica; (4093:) 52Re2receptor olfativo ; (4094:) 52Re4receptor olfativo ; (4095:) 52E5 receptor olfativo ; (4096:) 52E6 receptor olfativo ; (4097:) receptor olfativo 52E8 (receptor olfativo OR11-54); (4098:) receptor fábrica ÖI- 52H1; (4099:) receptor olfativo 52I1; (4100:) receptor olfativo 52I2; (4101:) receptor olfativo 52J3; (4102:) receptor olfativo 52K1; (4103:) receptor olfativo 52K2; (4104:) receptor olfativo 52L1; (4105:) receptor olfativo 52L2; (4106:) receptor olfativo 52M1 (OR11-11 receptor olfativo); (4107:) receptor olfativo 52N1; (4108:) receptor olfativo 52N2; (4109:) receptor olfativo 52N4; (4110:) receptor olfativo 52N5; (4111:) receptor olfativo 52P1; (4112:) receptor olfativo 52R1; (4113:) receptor olfativo 52W1 (receptor olfativo OR11-71); (4114:) receptor olfativo 56A1; (4115:) receptor olfativo 56A3; (4116:) receptor olfativo 56A4; (4117:) olfativa 56Rb1receptor (OR11-65 receptor olfativo); (4118:) 56Rb2receptor olfativo ; (4119:) 56B4 receptor olfativo ; (4120:) receptor olfativo 5A1 (OST181); (4121:) receptor olfativo 5A2; (4122:) olfativa 5AC2 receptor (HSA1); (4123:) receptor olfativo 5AK2; (4124:) receptor olfativo 5AK3; (4125:) olfativa 5AN1 receptor (OR11-244 receptor olfativo); (4126:) receptor olfativo 5AP2; (4127:) receptor olfativo 5AR1; (4128:) olfativa 5AS1 receptor; (4129:) receptor olfativo 5AT1; (4130:) receptor olfativo 5AU1; (4131:) receptor olfativo 5AV1; (4132:) 5AY1 receptor olfativo ; (4133:) olfativa 5B12 receptor (receptor olfativo OR11-241); (4134:) olfativa 5B17 receptor (receptor olfativo OR11-237); (4135:) receptor olfativo 5B2 (OST073) (receptor olfativo OR11-240); (4136:) receptor olfativo 5B3 (OR11-239 receptor olfativo); (4137:) receptor olfativo 5BF1; (4138:) receptor olfativo 5C1 (receptor olfativo 9-F) (OR9-F); (4139:) receptor olfativo 5D13; (4140:) receptor olfativo 5D14; (4141:) receptor olfativo 5D16; (4142:) receptor olfativo 5D18; (4143:) olfativa 5F1 receptor (receptor olfativo 11-10) (OR11-10); (4144:) receptor olfativo 5H2; (4145:) receptor olfativo 5H6; (4146:) olfativa 5I1 receptor (proteína olfativa similar al receptor de OLF1) (receptor olfativo OR11-159); (4147:) receptor olfativo 5J2 (OR11-266 receptor olfativo); (4148:) olfativa 5K1 receptor (HTPCR10); (4149:) olfativa 5K2 receptor (receptor olfativo OR3-9); (4150:) receptor olfativo 5L1 (OST262); (4151:) receptor olfativo 5L2 (HTPCR16); (4152:) receptor olfativo 5M1 (OST050); (4153:) receptor olfativo 5M10 (OR11-207 receptor olfativo); (4154:) receptor olfativo 5M11; (4155:) receptor olfativo 5M3 (OR11-191 receptor olfativo); (4156:) receptor olfativo 5M8 (OR11-194 receptor olfativo); (4157:) receptor olfativo 5M9 (OR11-190 receptor olfativo); (4158:) receptor olfativo 5P2 (proteína olfativa similar al receptor de JCG3); (4159:) receptor olfativo 5P3 (proteína olfativa similar al receptor de JCG1); (4160:) receptor olfativo 5R1 (OR11-185 receptor olfativo); (4161:) receptor olfativo 5T1 (OR11-179 receptor olfativo); (4162:) receptor olfativo 5T2; (4163:) receptor olfativo 5T3; (4164:) receptor olfativo 5U1 (olfativa OR6-25 receptor) (Hs6M1-28); (4165:) receptor olfativo 5V1 (Hs6M1-21); (4166:) receptor olfativo 5W2 (OR11-155 receptor olfativo); (4167:) receptor olfativo 6A2 (receptor olfativo 11-55) (OR11-55) (receptor hP2olfactor y); (4168:) receptor olfativo 6B1 (receptor olfativo 7-3) (OR7-3); (4169:) receptor olfativo 6B2 (receptor olfativo OR2-1); (4170:) receptor olfativo 6B3 (receptor olfativo OR2-2); (4171:) receptor olfativo 6C1 (OST267); (4172:) receptor olfativo 6C2 (HSA3); (4173:) receptor olfativo 6C3 (HSA8); (4174:) receptor olfativo 6C4; (4175:) olfativa 6F1 receptor (receptor olfativo OR1-38); (4176:) receptor olfativo 6J1; (4177:) 6K2 receptor olfativo ; (4178:) 6K3 receptor olfativo ; (4179:) 6K6 receptor olfativo ; (4180:) receptor olfativo 6M1 (OR11-271 receptor olfativo); (4181:) receptor olfativo 6N1; (4182:) receptor olfativo 6N2; (4183:) receptor olfativo 6P1 (OR1-12 receptor olfativo); (4184:) 6Q1 receptor olfativo ; (4185:) receptor olfativo 6S1; (4186:) receptor olfativo 6T1; (4187:) 6V1 receptor olfativo ; (4188:) receptor olfativo 6W1 (sdolf receptor olfativo); (4189:) olfativa 6X1 receptor (receptor olfativo OR11-270); (4190:) receptor olfativo 6Y1 (OR1-11 receptor olfativo); (4191:) receptor olfativo 7A10 (OST027) (receptor olfativo OR19-18); (4192:) receptor olfativo 7A17; (4193:) receptor olfativo 7A2; (4194:) receptor olfativo 7A5 (TPCR92 receptor olfativo); (4195:) receptor olfativo 7C1 (TPCR86 receptor olfativo); (4196:) receptor olfativo 7C2 (receptor olfativo 19-18) (OR19-18); (4197:) receptor olfativo 7D2 (receptor olfativo 19-4) (OR19-4) (HTPCRH03); (4198:) receptor olfativo 7D4 (receptor OR19-7 olfativo); (4199:) receptor olfativo 7G1 (receptor olfativo 19-15) (OR19-15); (4200:) receptor olfativo 7G2 (receptor olfativo 19-13) (OR19-13) (OST260); (4201:) receptor olfativo 7G3 (OST085); (4202:) receptor olfativo 8A1 (OST025); (4203:) olfativa 8B12 receptor (receptor olfativo OR11-317); (4204:) receptor olfativo 8B2; (4205:) receptor olfativo 8B3; (4206:) receptor olfativo 8B4; (4207:) receptor olfativo 8B8 (TPCR85 receptor olfativo) (olfatoreceptor JCG8); (4208:) receptor olfativo 8D1 (proteína olfativa similar al receptor de JCG9) (OST004) (receptor olfativo OR11-301); (4209:) receptor olfativo 8D2 (proteína olfativa similar al receptor de JCG2); (4210:) receptor olfativo 8D4; (4211:) receptor olfativo 8G1 (TPCR25 receptor olfativo) (Olfactor y receptor OR11-281); (4212:) receptor olfativo 8G2 (TPCR120 receptor olfativo) (Olfactor y receptor OR11-297); (4213:) receptor olfativo 8G5 (OR11-298 receptor olfativo); (4214:) receptor olfativo 8H1; (4215:) receptor olfativo 8H2; (4216:) receptor olfativo 8H3; (4217:) receptor olfativo 8I2; (4218:) receptor olfativo 8J1; (4219:) receptor olfativo 8J3; (4220:) 8K1 receptor olfativo ; (4221:) 8K3 receptor olfativo ; (4222:) 8K5 receptor olfativo ; (4223:) receptor olfativo 8S1; (4224:) receptor olfativo 8U1; (4225:) receptor olfativo 9A2; (4226:) receptor olfativo 9A4; (4227:) receptor olfativo 9G1; (4228:) receptor olfativo 9G4; (4229:) receptor olfativo 9G5 (OR11-

114 receptor olfativo); (4230:) receptor olfativo 911; (4231:) 9K2 receptor olfativo ; (4232:) 9Q1 receptor olfativo ; (4233:) receptor olfativo 9Q2; (4234:) receptor olfativo, familia 4, subfamilia M, miembro 6 [Homo sapiens]; (Sintetasa 4235:) oligoadenilato; (4236:) ligada a O-GlcNAc transferasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (4237:) ligada a O-GlcNAc transferasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (4238:) oncomodulin (OM) (Parvalbúmina beta); (4239:) Opa-Proteína de interacción OIP3 [Homo sapiens]; (4240:) opiáceos Growth Factor Receptor (OGFr); (4241:) opiáceos del receptor del factor de crecimiento (OGFr) (de tipo Zeta receptor opioide) (7-60 proteína); (Receptor 4242:) opiáceos; (4243:) receptor opioide, mu 1 isoforma a MOR-1 [Homo sapiens]; (4244:) receptor opioide, mu 1 isoforma a MOR-1A [Homo sapiens]; (4245:) receptor opioide, mu 1 isoforma a MOR-1O [Homo sapiens]; (4246:) receptor opioide, mu 1 isoforma a MOR-1X [Homo sapiens]; (4247:) receptor opioide-comparables1 (ORL1) Receptor; (4248:) Opsina-3(Encephalopsin) (Panopsin); (4249:) Opsina-5 (neuropsina) (G-receptor acoplado a proteína 136) (receptor acoplado a G-proteína PGR12) (Proteína transmembrana 13); (4250:) orexigénicos receptor del neuropéptido QRFP (receptor 103 acoplado a proteína G) (SP9155) (AQ27); (4251:) orexina Receptor; (4252:) receptor de orexina tipo 1 (OX1R) (hipocretina receptor de tipo 1); (4253:) receptor de orexina tipo 2 (OX2R) (hipocretina receptor de tipo 2); (4254:) Organic Anion Transporter3 (OAT3); (4255:) catión orgánico/carnitina transportador 1 (portador de soluto 22miembro familia 4) (transportador ergotioneína) (ET transportador); (4256:) ornitina aminotransferasa precursor [Homo sapiens]; (4257:) ornitina precursor carbamoiltransferasa [Homo sapiens]; (4258:) Ornitina FERASA carbamoiltrans-, precursor mitocondrial (OTCase) (ornitina transcarbamilasa); (Descarboxilasa 4259:) ornitina; (4260:) ornitina descarboxilasa 1 [Homo sapiens]; (4261:) ornitina descarboxilasa proteína similar a [Homo sapiens]; (4262:) receptor nuclear huérfano EAR-2 (Proteína relacionada con el V-erbA EAR-2); (4263:) receptor nuclear huérfano proteína relacionada NR1D1 (V-erbA- EAR-1) (Rev-erbA-alfa); (4264:) receptor nuclear huérfano NR1D2 (Rev-erb-beta) (EAR-1 R) (hormona huérfano nuclear BD73 receptor); (4265:) receptor nuclear huérfano NR1I3 (receptor constitutivo de androstano) (CAR) (activador constitutivo de respuesta retinoide) (respuesta Constitutiveactive) (receptor nuclear huérfano MB67); (4266:) receptor nuclear huérfano NR2E1 (receptor nuclear TLX) (homólogo sin cola) (TII) (hTII); (4267:) NR4A1 receptor huérfano nuclear (HMR receptor huérfano nuclear) (proteína de respuesta temprana NAK1) (TR3 receptor huérfano) (ST-59); (4268:) Huérfano NR4A2 receptor nuclear (receptor nuclear huérfano NURR1) (inmediato temprano proteína de respuesta NO) (receptor transcripcionalmente inducible nuclear); (4269:) Huérfano NR4A3 receptor nuclear (receptor hor- Nuclear Mone NOR-1) (derivado de neuronas receptor huérfano 1) (receptor huérfano nuclear inducido por mitógenos); (4270:) Or- Phan NR5A2 receptor nuclear (factor de transcripción alfa-1-fetoproteína) (factor de transcripción hepatocítica) (factor de unión B1-) (hB1F) (promotor de unión a factor de Cyp7A) (Liver receptor homólogo 1) (LRH-1); (4271:) Huérfano NR6A1 receptor nuclear (factor nuclear de células germinales) (GCMF) (receptor - testículo específico relacionado con el receptor retinoide) (RTR); (4272:) Huérfano PXR receptor nuclear (receptor de pregnano X) (Receptor huérfano nuclear PAR1) (receptor de esteroides y xenobiótico) (SXR); (4273:) receptor nuclear huérfano factor esteroideogénico 1, SF-1 (Proteína de unión a largo termino repetición, ELP) [humana, péptido, 205 aa]; (4274:) receptor nuclear huérfano TR2 (receptor testicular 2); (4275:) receptor nuclear huérfano TR4 (receptor nuclear huérfano TAK1); (4276:) huérfano UDP-glucuronosiltransferasa (CE 2,4)-humano; (4277:) OTU contiene el dominio de proteína 7B (Zinc proteína de dedo de Cezanne) (dedo de cinc A20 proteína que contiene el dominio 1) (zinc celular proteína fingeranti-NF-kappa B); (4278:) lipoproteína oxidada de baja densidad (lectina) receptor 1 [Homo sapiens]; (4279:) lipoproteína oxidada de baja densidad del receptor 1 (receptor de Ox-LDL 1) (lectina de tipo oxidado LDL receptor 1) (tipo lectina oxidado LDLreceptor 1) (tipo lectina LDLox receptor 1) (LOX-1) (hLOX -1) [Contiene:] lipoproteínas oxidadas de baja densidad de receptor 1, forma soluble]; (4280:) oxidoscualeno ciclasa (OSC); (4281:) oxoicoanoide receptor 1 (G-receptor acoplado a proteína TG1019) (5-oxo-ETE G-receptor acoplado a proteína) (G-proteína receptor 170 acoplado) (G-receptor acoplado a proteína R527); (4282:) oxisteroles receptor LXR-alfa (alfa hígado receptor X) (receptor nuclear huérfano LXR-alfa); (4283:) oxisteroles receptor LXR-beta (beta hígado receptor X) (receptor nuclear huérfano LXR-beta) (receptor nuclear ubicuamente expresado) (NER receptor nuclear); (4284:) receptor de oxitocina (OTR); (4285:) oxitocina-neurofisisina I preproteína [Homo sapiens]; (4286:) P/Q-tipo antagonista del calcio ; (4287:) p136 [Homo sapiens]; (4288:) P2 receptor purinérgico; (4289:) activada por P21 quinasa 2 [Homo sapiens]; (4290:) P2X purinoceptor 1 (receptor de ATP) (P2X1) (receptor purinérgico); (4291:) P2X purinoceptor 2 (receptor de ATP) (P2X2) (receptor purinérgico); (4292:) P2X purinoceptor 3 (receptor ATP) (P2X3) (receptor purinérgico); (4293:) P2X purinoceptor 4 (receptor ATP) (P2X4) (receptor purinérgico); (4294:) P2X purinoceptor 5 (receptor de ATP) (P2X5) (receptor purinérgico); (4295:) P2X purinoceptor 6 (receptor ATP) (P2X6) (receptor purinérgico) (P2XM) (receptor purinérgico P2X 1); (4296:) P2X purinoceptor 7 (receptor ATP) (P2X7) (receptor purinérgico) (P2Zreceptor); (4297:) P2X3 Receptor purinérgico; (4298:) P2X7 Purinérgicos Receptor; (4299:) P2Y purinoceptor 1 (receptor de ATP) (P2Y1) (receptor purinérgico); (4300:) P2Y purinoceptor 11 (P2Y11); (4301:) P2Y purinoceptor 12 (P2Y12) (P2Y12 receptor de ADP de plaquetas) (P2Y (ADP)) (receptor de ADP-glucosa) (ADPG-R) (P2Y (AC)) (P2Y (cyc)) (P2T (AC)) (SP1999); (4302:) P2Y purinoceptor 13 (P2Y13) (G-proteína del receptor 86 acoplado) (G-proteína del receptor 94 acoplado); (4303:) P2Y ceptor purino- 14 (P2Y14) (receptor de UDP-glucosa) (receptor 105 G-proteína acoplado); (4304:) P2Y purinoceptor 2 (P2Y2) (P2U purinoceptor 1) (P2U1) (ATPreceptor) (receptor purinérgico); (4305:) P2Y purinoceptor 4 (P2Y4) (uridina nu- receptor cleotide) (UNR) (P2P); (4306:) P2Y purinoceptor 5 (P2Y5) (receptor purinérgico 5) (Rb receptor acoplado a proteína G); (4307:) P2Y purinoceptor 6 (P2Y6); (4308:) P2Y purinoceptor 8 (P2Y8); (4309:) P2Y12 Receptor Purinérgico; (4310:) P2Y2 Receptor Purinérgico; (4311:) p300/factor de CBP asociada a [Homo sapiens]; (4312:) p38 quinasa de proteína activada por mitógeno (MAP); (4313:) p38 roteína activada por mitógeno (MAP) activador quinasa; (Activador p53 4314:); (Proteína p65 4315:); (4316:) p70 proteína ribosomal S6 quinasa (S6K); (Subunidad beta

de 4317:) p85 de fosfatidilo-inositol-3-quinasa [Homo sapiens]; (4318:) Gen Paired Box 4 (Pax4) Functional; (4319:) Junto similar a una inmunoglobulina tipo 2 precursor del receptor alfa (receptor inhibidor p1r-alfa) (FDF03 receptor de superficie celular); (4320:) Junto similar a una inmunoglobulina tipo 2 precursor beta receptor (receptor de activación p1r-beta) (receptor de superficie celular FDFACT); (4321:) palmitoilo-Proteína tioesterasa [Homo sapiens]; (4322:) palmitoilo-Proteína tioesterasa 1 (ceroides-lipofuscinosis, neuronal1, infantil) [Homo sapiens]; (4323:) palmitoilo-Proteína tioesterasa 1 precursor (PPT- 1) (-Proteína palmitoilo hidrolasa 1); (4324:) Pan2 [Homo sapiens]; (fosfolipasa 4325:) páncreas-enriquecido C [Homo sapiens]; (4326:) precursor ribonucleasa pancreática [Homo sapiens]; (4327:) pantotenato cinasa 1 (ácido pantoténico quinasa 1) (hPanK1) (hPanK); (4328:) pantotenato quinasa 1 isoforma alfa [Homo sapiens]; (4329:) pantotenato quinasa 1 isoforma beta [Homo sapiens]; (4330:) pantotenato quinasa 1 isoforma gamma [Homo sapiens]; (4331:) pantotenato quinasa 2 isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (4332:) pantotenato quinasa 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4333:) pantotenato cinasa 2, precursor mitocondrial (pantoténico acidquinasa 2) (hPANK2); (4334:) pantotenato cinasa 3 (ácido pantoténico quinasa 3) (hPanK3); (4335:) pantotenato cinasa 3 [Homo sapiens]; (4336:) pantotenato cinasa 4 (ácido pantoténico quinasa 4) (hPanK4); (4337:) pantotenato cinasa 4 [Homo sapiens]; (4338:) Papalisina-1 precursor (A asociada al embarazo plasma proteína -A) (PAPP-A) (similar a la insulina factor de crecimiento dependiente de IGF-unión proteasa proteína 4) (IGF-dependiente IGFBP-4 proteasa) (IGFBP-4ase); (4339:) proteína PAPSS1 [Homo sapiens]; (4340:) paraoxonasa-3 [Homo sapiens]; (4341:) paraoxonasa 1 [Homo sapiens]; (4342:) paraoxonasa 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4343:) paraoxonasa 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4344:) paraoxonasa 3 [Homo sapiens]; (4345:) hormona paratiroidea (PTH); (4346:) paratiroidea precursor receptor de la hormona (receptor PTH2); (4347:) hormona paratiroidea/paratiroides relacionada con la hormona péptido receptor precursor (PTH/receptor PTHR) (PTH tipo /PTHrP I receptor); (4348:) isoforma a parkin 1 [Homo sapiens]; (4349:) isoforma a parkina 2 [Homo sapiens]; (4350:) isoforma a parkina 3 [Homo sapiens]; (4351:) PAS que contiene el dominio de serina/treonina-quinasa de proteína (PAS-quinasa) (Paskin) (hPASK); (Dominio de fosfolipasa 4352:) patatina que contiene isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (4353:) domian fosfolipasa (4353:) patatina que contiene 1 [Homo sapiens]; (Derivado de células 4354:) PC factor de crecimiento (PCDGF); (4355:) PC1/PC3 [Homo sapiens]; (4356:) precursor PC8; (4357:) PCBD [Homo sapiens]; (4358:) PCK1 [Homo sapiens]; (4359:) PCK2 [Homo sapiens]; (4360:) quinasa de proteína PCTAIRE 1 [Homo sapiens]; (4361:) precursor PDC-E2 (AA -54-561) [Homo sapiens]; (4362:) pepsina; (4363:) péptido deformilasa (PDF); (4364:) Péptido metionina sulfoxide reductasa (proteína -metionina-S-oxidoreductasa) (PMSR) (Péptido Met(O)reductasa); (4365:) péptido N (4)-(N-acetilo-beta-glucosaminilo) asparagina amidasa (PNGasa) (hPNGase) (Péptido: N-glicanasa) (N-glicanasa 1); (4366:) peptidil arginina deiminasa, tipo IV [Homo sapiens]; (4367:) peptidil dipeptidasa I [Homo sapiens]; (4368:) peptidilarginina deiminasa tipo III [Homo sapiens]; (4369:) peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa COOH-terminalinteractor [Homo sapiens]; (4370:) peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa isoforma A, preproteína [Homo sapiens]; (4371:) peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa isoforma a, preproteína [Homo sapiens]; (4372:) peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa isoforma a, preproteína [Homo sapiens]; (4373:) peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa isoforma a, preproteína [Homo sapiens]; (4374:) "peptidilglicina alfa-amidante monooxigenasa precursor (PAM) [Incluye:] peptidilglicina-alfa hidroxilación monooxigenasa (PHM); peptidilo-alfa-hidroxiglicina alfa-amidante liasa (PeptidilamidogliColato liasa) (PAL)."; (4375:) Pepti- diilProlil cis-trans isomerasa (PPlasa); (4376:) peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa A (PPlasa A) (rotamasa A) (Cy clophilin A) (Proteína ciclosporina A de unión); (4377:) peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa precursor b (PPlasa) (Rotamasa) (ciclofilina B) (S-ciclofilina) (SCYLP) (CYP-S1); (4378:) peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa C (PPlasa) (rotamasa) (ciclofilina C); (4379:) peptidilo-prolilo isomerasa cis-trans G (peptidilo-prolilo isomerasa G) (PPlasa G) (rotamasa G) (ciclofilina G) (CLK-associatingRS-ciclofilina) (CARS-ciclofilina) (CARS-CYP) (SR -ciclophilin) (CYP SR-) (SR-CYP) (CASP10); (4380:) peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa tipo 1 (PPlasa) (rotamasa); (4381:) prolilo peptidil isomerasa A [Homo sapiens]; (4382:) peptidilo-ARNt hidrolasa 2, precursor mitocondrial (PTH2) (2inhibidor Bcl de la transcripción 1); (Quimiorreceptor es 4383:) periférica; (4384:) de tipo periférico receptor de benzodiazepina (PBR) (PKBS) (Mitocondrialbenzodiazepina receptor); (4385:) peroxirredoxina 2 isoforma a [Homo sapiens]; (4386:) peroxirredoxiNa2 isoforma c [Homo sapiens]; (4387:) peroxirredoxina 5 precursor, isoforma a [Homo sapiens]; (4388:) peroxirredoxina 5 precursor, isoforma b [Homo sapiens]; (4389:) peroxirredoxina 5 precursor, isoforma c [Homo sapiens]; (4390:) peroxirredoxina 6 [Homo sapiens]; (4391:) peroxiredoxina -1 (tiorredoxina peroxidasa 2) (tiorredoxina dependiente de entperóxido reductasa 2) (proliferación asociada a la proteína PAG) (células asesinas naturales para mejorar el factor A) (NKEF-A); (4392:) peroxiredoxina -2 (tiorredoxina peroxidasa 1) (tiorredoxina reductasa dependiente de peróxido 1) (proteína específica de tiol antioxidante TSA) (PRP) (célula asesina natural de mejora de factor b) (NKEF-B); (4393:) peroxiredoxina 4 (Prx-IV) (tiorredoxina peroxidasa AO372) (tiorredoxina dependiente de peróxido de reductasa A0372) (Antioxidantenzima AOE372) (AOE37-2); (4394:) peroxiredoxina -5, precursor mitocondrial (Prx-V) (enzima Peroxisomalantioxidant) (PLP) (tiorredoxina reductasa) (Tiorredoxina peroxidasa PMP20) (B166 enzima antioxidante) (AOEB166) (TPx tipo VI) (tejido-2D PAGE de hígado 71 B) (Alu corepressor 1); (4395:) peroxiredoxina 6 (Proteína antioxidante 2) (1-Cys peroxiredoxina) (1-Cys PRX) (ácidos independiente de calcio de la fosfolipasa A2) (aiPLA2) (glutación peroxidasa no selenio) (NSGPx) (24 kDa proteína) (página punto de hígado 2D 40) (punto de página glóbulos rojos 12); (4396:) Peroxisomal 2,4-dienoilo-CoA reductasa (2,4-dienoilo-CoA 2) (PDCR); (4397:) peroxisomal acilo-CoA tioesterasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (4398:) peroxisomal acilo-CoA tioesterasa 1 isoforma c [Homo sapiens]; (4399:) "enzima bifuncional peroxisomal (PBE) (PBFE) [Incluye:] Enoilo-CoAhidratasa; 3,2-trans-enoilo-CoA isomerasa; hidrogenasa 3-hidroxiacilo-CoAde-];"; (4400:) coenzima Peroxisomal A NUDT7 difosfatasa (Nucleósidadifosfato vinculado-resto X motivo 7) (Nudix motivo 7); (4401:) D3 peroxisomal, D2-enoilo-CoA

isomerasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (4402:) per- D3 oxisomal, D2-enoílo-CoA isomerasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (4403:) peroxisomal enoílo-coenzima A hidratase- como la proteína [Homo sapiens]; (4404:) Peroxisomal tipo enzima multifuncional 2 (MFE-2) (D-bifuncionalproteína) (DBP) (17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 4) (17-beta-HSD 4) (D-3-hidroxiacilo-CoA deshidratasa) (3-alfa, 7- alfa, 12-alfa-trihidroxi-5-beta-colest-24-enoílo-CoAhydratase) (3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa); (4405:) Peroxisomal NADH pirofosfatasa vinculado-Nucleósido difosfato NUDT12 (motivo X fracción 12) (Nudix adorno 12); (4406:) Peroxisomal sarcosina oxidasa (PSO) (L-pipecolato oxidasa) (L-pipecólico ácido oxidasa); (4407:) Peroxisomal reductasa trans-2-enoílo-CoA (TERP) (HPDHase) (PVI-ARL) (2,4-dienoílo-CoA reductasa proteína relacionada-) (DCR-RP); (4408:) proliferativa de peroxisoma activados por los receptor es gamma isoforma 1 [Homo sapiens]; (4409:) peroxisoma ative proliferado receptor gamma activado isoforma 2 [Homo sapiens]; (4410:) peroxisoma activado por proliferador de receptor alfa (PPAR-alfa); (4411:) activado por el proliferador de peroxisoma delta receptor (PPAR-delta) (PPAR-beta) (hor- Nuclear receptor Mone 1) (NUC1) (NUCI); (4412:) activado por el proliferador de peroxisomas gamma receptor (PPAR-gamma); (4413:) peroxisoma receptor gamma activado por el proliferador, coactivadorR1 alfa [Homo sapiens]; (4414:) peroxisoma activado por proliferador de receptor gamma-2-humana; (Actvados por el proliferador de peroxisomas 4415:) receptor alfa (PPAR-alfa); (4416:) proliferador de peroxisoma activados Receptor -Delta (PPAR-delta); (4417:) proliferador de peroxisoma receptor gamma activado (PPAR-gamma) parcial; (4418:) proteína PFKL [Homo sapiens]; (4419:) animales Pfk [Homo sapiens]; (4420:) proteína animal Pfk [Homo sapiens]; (4421:) proteína PFKP [Homo sapiens]; (4422:) PGK1 [Homo sapiens]; (4423:) P-glicoproteína (P-gp); (4424:) PH dominio rico en leucina repetir que contienen proteína fosfatasa (PH- dominio rico en leucina proteína con repeticiones fosfatasa) (Pleckstrinhomólogo y familia E proteína 1) (circadiano proteína oscilatorio Su- prachiasmaticnucleus) (hSCOP) que contiene el dominio; (4425:) fenilalanina hidroxilasa [Homo sapiens]; (4426:) fenilalanina hidroxilasa proteína estimulante, pterina-4-alfa-carbinolamina deshidratasa, PHS, PCD [humano, hígado, Péptido, 103 aa]; (4427:) fenilalanina-4-hidroxilasa (PAH) (Fe-4-monooxigenasa); (4428:) niloetanolamina Fe- N-metiltransferasa (PNMTase) (Noradrenalina N-metiltransferasa); (4429:) feniloetanolamina N-metiltransferasa [Homo sapiens]; (4430:) feniletanolamina N-metiltransferasa; (4431:) phate fosfatasa citidililtransferasa 1, colina, isoforma alfa [Homo sapiens]; (4432:) fosfatidato citidililtransferasa 1 [Homo sapiens]; (4433:) fosfatidato citidililtransferasa 2 [Homo sapiens]; (4434:) fosfatídico fosfatasa ácida del tipo fatasa 2 dominio que contiene 2 [Homo sapiens]; (4435:) ácido fosfatídico fosfatasa de tipo 2A isoforma 1 [Homo sapiens]; (4436:) ácido fosfatídico fosfatasa de tipo 2A isoforma 2 [Homo sapiens]; (4437:) fosfatidilcolina (PtdCho) Síntesis; (4438:) Fosfatidilcolina: colinafosfotransferasa ceramida 1 (Proteína transmembrana 23) (esfingomieline sintasa 1) (Mobproteína); (4439:) Fosfatidilcolina: colinafosfotransferasa ceramida 2 (esfingomieline sintasa 2); (4440:) Fosfatidilcolina-esterol precursor aciltransferasa (lecitina-colesterol aciltransferasa) (fosfolipidos colesterolaciltransferasa); (4441:) fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa (PEAMT) (PEMA) (PEMT2); (4442:) fosfatidiletanolamina isoforma a N-metiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (4443:) fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (4444:) fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K); (4445:) fosfatidilinositol 3-quinasa catalítico tipo subunidad 3 (tipo PtdIns-3-quinasa 3) (PI3-quinasa tipo 3) (PI3K tipo 3) (clase fosfoinosítido 3-quinasa 3) (fosfatidilinositol subunidad 3-quinasa p100); (4446:) fosfatidilinositol 3-quinasa reguladora subunidad beta (PI3-quinasa p85 subunidad beta) (PtdIns-3-quinasa p85-beta); (4447:) fosfatidilinositol 4-quinasa alfa (PI4-quinasa alfa) (PtdIns-4-quinasa alfa) (PI4K-alfa); (4448:) nositol Fosfatidil-4-quinasa beta (PtdIns 4-quinasa beta) (PI4Kbeta) (PI4Kbeta) (NPIK) (PI4K92); (4449:) fosfatidilinositol 4-quinasa tipo II [Homo sapiens]; (4450:) fosfatidilinositol 4-quinasa tipo -11 beta [Homo sapiens]; (4451:) fatidilinositol fosfatasa 4-quinasa, catalítica, alfa polipéptido isoforma 1 [Homo sapiens]; (4452:) fosfatidilinositol 4-Ki-nase, catalítica, alfa polipéptido isoforma 2 [Homo sapiens]; (4453:) fosfatidilinositol 4-quinasa, catalítica, polipéptido beta [Homo sapiens]; (4454:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje de glucano, precursor clase K [Homo sapiens]; (4455:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase L [Homo sapiens]; (4456:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase P isoforma 1 [Homo sapiens]; (4457:) fosfatidilinositol glicano ancla biosíntesis, clase P isoforma 2 [Homo sapiens]; (4458:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase Q isoforma 1 [Homo sapiens]; (4459:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase Q isoforma 2 [Homo sapiens]; (4460:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase S [Homo sapiens]; (4461:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase T precursor [Homo sapiens]; (4462:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase Y isoforma 1 [Homo sapiens]; (4463:) fosfatidilinositol biosíntesis de anclaje glicano, clase Y isoforma 2 [Homo sapiens]; (4464:) fosfatidilinositol glicano clase Y [Homo sapiens]; (4465:) glicano fosfatidilinositol, clase C [Homo sapiens]; (4466:) fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa subunidad A (Proteína síntesis GlcNAc-PI) (clase A de proteínas fosfatidilinositol-glicanbiosíntesis) (PIG-A); (4467:) fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa subunidad A isoforma 1 [Homo sapiens]; (4468:) fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa subunidad A isoforma 3 [Homo sapiens]; (4469:) fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa subunidad P (clase biosíntesis de proteínas P fosfatidilinositol-glicano) (PIG-P) (síndrome de Down proteína región crítica 5) (síndrome de Down criticalregion proteína C); (4470:) fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa subunidad Q (clase biosíntesis de proteínas Q fosfatidilinositol-glicano) (PIG-Q) (N-acetilglucosamilo transferasa componente (GP11); (4471:) subunidad fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa Y (fosfatidilinositol-glicano clase biosíntesis de proteínas Y) (PIG-Y); (4472:) polifosfato fosfatidilinositol 5-fosfatasa isoforma a [Homo sapiens]; (4473:) polifosfato fosfatidilinositol isoforma a 5-fosfatasa b [Homo sapiens]; (4474:) fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato 3-quinasa catalítica isoforma a subunidad gamma (PI3-quinasa gamma p110 subunidad) (PtdIns-3-quinasa subunidad p110) (PI3K) (PI3Kgamma) (p120-PI3K); (4475:) fosfatidilinositol-4-fosfatO3 -quinasa C2 betapolipéptido que contiene el dominio (fosfoinositida 3-quinasa -C2beta) (PtdIns-3-quinasa C2beta) (PI3K-C2beta) (C2-PI3K); (4476:)

fosfatidilinositol 4 fosfato-dominio C2 3-quinasa polipéptido -que contiene alfa (fosfoinositida 3-quinasa C2-alfa) (PtdIns-3-quinasa C2 alfa) (PI3K-C2alfa); (4477:) fosfatidilinositol-4-fosfatO5-quinasa tipo II alfa [Homo sapiens]; (4478:) fosfatidilinositol-4-fosfatO5-quinasa tipo 1 gamma (fosfatidilinositol-4-fosfatO5-quinasa tipo I gamma) (PtdIns (4) P-5-quinasa gamma) (PtdInsPKIgamma) (PIP5KIgamma); (4479:) fosfatasa fatidilinositol-4-fosfatO5-quinasa, tipo I, alfa [Homo sapiens]; (4480:) fosfatidilinositol-4-fosfatO5-quinasa, tipo I, gamma [Homo sapiens]; (4481:) fosfatidilserina Receptor (PTDSR); (4482:) sintasa fosfatidilserina 1 (PtdSer sintasa 1) (PSS-1) (enzima de intercambio Serina I); (4483:) fosfatidilserina sintasa 2 (PtdSer sintasa 2) (PSS-2) (enzima de intercambio de serina II); (4484:) fosfodiesterasa (PDE); (4485:) fosfodiesterasa 5A isoforma 1 [Homo sapiens]; (4486:) fosfodiesterasa 5A isoforma 2 [Homo sapiens]; (4487:) fosfodiesterasa 5A isoforma 3 [Homo sapiens]; (4488:) 6B fosfodiesterasa, cGMP-específica, barra, beta [Homo sapiens]; (4489:) fosfodiesterasa 8A isoforma 1 [Homo sapiens]; (4490:) fosfodiesterasa 8A isoforma 2 [Homo sapiens]; (4491:) fosfodiesterasa 8A isoforma 3 [Homo sapiens]; (4492:) fosfodiesterasa 8A isoforma 4 [Homo sapiens]; (4493:) fosfodiesterasa I/nucleótido pirofosfatasa beta [Homo sapiens]; (4494:) fosfodiesterasa -1 (PDE-1); (4495:) fosfodiesterasa -10A (PDE-10A); (4496:) fosfodiesterasa -2 (PDE-2); (4497:) fosfodiesterasa -3 (PDE-3); (4498:) fosfodiesterasa -4 (PDE-4); (4499:) fosfodiesterasa -5 (PDE-5); (4500:) Fosfodiesterasa - 5 (PDE-5); (4501:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (GTP) [Homo sapiens]; (4502:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa [GTP], precursor mitocondrial (fosfoenolpiruvato carboxilasa) (PEPCK-M); (4503:) nolpiruvate Fosfoe-carboxiquinasa 1 (soluble) [Homo sapiens]; (4504:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa 2 (drial mitochon-) [Homo sapiens]; (4505:) fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, citosólico [GTP] (fosfoenolpiruvato carboxilasa) (PEPCK-C); (Carboxiquinasa 4506:) fosfoenolpiruvato; (4507:) fosfoetanolamina/fosfatasa fosfocolina; (4508:) fosfofructoquinasa [Homo sapiens]; (4509:) fosfofructoquinasa, hígado [Homo sapiens]; (4510:) fosfofructoquinasa, músculo [Homo sapiens]; (4511:) fosfofructoquinasa, plaquetas [Homo sapiens]; (4512:) fosfofructoquinasa; (4513:) fosfofructoquinasa -M; (4514:) fosfofructoquinasa -P [Homo sapiens]; (4515:) fosfoglucomutasa 1 [Homo sapiens]; (4516:) Fosfoglucomutasa-1 (glucosa fosfomutase 1) (P.G.M. 1); (4517:) Fosfoglucomutasa-2 (glucosa fosfomutase 2) (P.G.M. 2); (4518:) fosfogluconato dehidrogenasa [Homo sapiens]; (4519:) fosfoglicerato deshidrogenasa [Homo sapiens]; (4520:) fosfoglicerato quinasa [Homo sapiens]; (4521:) fosfoglicerato quinasa 1 (Primer reconocimiento de la proteína 2) (PRP 2); (4522:) fosfoglicerato quinasa 1 [Homo sapiens]; (4523:) fosfoglicerato quinasa 2 [Homo sapiens]; (4524:) fosfoglicerato quinasa, testículo específico; (4525:) fosfoglycerete quinasa 1 [Homo sapiens]; (4526:) fosfoinosítido 3-quinasa (EC 2.7) T105- humana (fragmento)-.-.; (4527:) fosfoinosítido 3-quinasa (EC 2.7) T14 - humana (fragmento)-.-.; (4528:) Fosfoinosítide 3-quinasa subunidad reguladorA5 (subunidad PI3-quinasa regulatory 5) (PI3-quinasa p101 subunidad) (PtdIns-3-quinasa p101) (p101-PI3K) (fosfatidilinositol-4,5-bifosfatO3-quinasa regulatory subunidad) (PtdIns-3-quinasa REG subunidad ulatory) (Proteína FOAP-2); (4529:) fosfoinosítido -3-cinasa, polipéptido alfa catalítica [Homo sapiens]; (4530:) fosfoinosítido -3-cinasa, polipéptido beta catalítica [Homo sapiens]; (4531:) fosfoinosítido-3-cinasa, polipéptido gamma catalítica [Homo sapiens]; (4532:) fosfoinosítido -3-quinasa, clase 2, polipéptido beta [Homo sapiens]; (4533:) fosfoinosítido -3-quinasa, clase 3 [Homo sapiens]; (4534:) fosfoinosítido -3-quinasa, subunidad reguladora 2 (beta p85) [Homo sapiens]; (4535:) fosfoinosítido -3-quinasa, subunidad reguladora, polipéptido isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (4536:) fosfoinosítido -3-quinasa, subunidad reguladora, polipéptido isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (4537:) fosfoinosítido -3-quinasa, subunidad reguladora, polipéptido 1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (4538:) fosfoinosítido fosfolipasa específico C PLC-epsilon [Homo sapiens]; (4539:) precursor fosfolemman [Homo sapiens]; (4540:) fosfolipasa A2 (PLA2); (4541:) precursor fosfolipasa A2 (fosfatidilcolina 2-acilhidrolasa) (Grupo IB fosfolipasa A2); (4542:) fosfolipasa A2, grupo IIA [Homo sapiens]; (4543:) fosfolipasa A2, grupo IIE [Homo sapiens]; (4544:) fosfolipasa A2, grupo precursor III [Homo sapiens]; (4545:) fosfolipasa A2, grupo V precursor [Homo sapiens]; (4546:) fosfolipasa A2, grupo VI isoforma a [Homo sapiens]; (4547:) fosfolipasa A2, grupo VI isoforma b [Homo sapiens]; (4548:) fosfolipasa A2, grupo VII [Homo sapiens]; (4549:) Fosfolipasa A2, precursor asociada a la membrana (fosfatidilcolina 2-acilhidrolasa) (Grupo IIA fosfolipasa A2) (GIIC sPLA2) (no pancreática secretora fosfolipasa A2) (NPS-PLA2); (4550:) fosfolipasa A2; (4551:) fosfolipasa C delta 3 [Homo sapiens]; (4552:) fosfolipasa C epsilon [Homo sapiens]; (4553:) fosfolipasa C epsilon 1 [Homo sapiens]; (4554:) fosfolipasa C gamma 1 isoforma a [Homo sapiens]; (4555:) fosfolipasa C gamma 1 isoforma b [Homo sapiens]; (4556:) fosfolipasa C, delta 1 [Homo sapiens]; (4557:) fosfolipasa C, delta 4 [Homo sapiens]; (4558:) fosfolipasa C, epsilon 1 [Homo sapiens]; (4559:) fosfolipasa C-ETA2 [Homo sapiens]; (4560:) fosfolipasa D1 (PLD 1) (colina fosfatasa 1) (fosfatidilcolina-fosfolipasa hidrolizante D1) (hPLD1); (4561:) fosfolipasa D2 (PLD 2) (colina fosfatasa 2) (fosfatidilcolina hidrolizante D2 fosfolipasa) (PLD1C) (hPLD2); (4562:) scramblasa fosfolípido 1 [Homo sapiens]; (4563:) fosfolípido proteína de transferencia de la isoforma precursor [Homo sapiens]; (4564:) de transferencia de fosfolípidos isoforma a de proteína b precursor [Homo sapiens]; (4565:) fosfolisina fosfohistidina pirofosfato inorgánico fosfatasa (EC 3.6.1.1)- humana; (4566:) fosfomevalonato cinasa [Homo sapiens]; (4567:) fosfopanteteína adeniltransferasa /desfosfocoenzima A quinasa [Homo sapiens]; (4568:) Fosfopantotenato - ligasa cisteína (fosfopantothenoilo cisteína sintetasa) (sintetasa PPC); (4569:) fosfo proteína fosfatasa (EC 3.1.3.16) 2A BR cadena gamma regulatoria - humana; (4570:) fosforribosilo pirofosfato amidotransferasa proteína [Homo sapiens]; (4571:) fosforribosilo pirofosfato sintetasa proteína asociada 2 [Homo sapiens]; (4572:) fosforribosilo formilo glicinamida sintasa [Homo sapiens]; (4573:) formiltransferasa fosforribosilglicinamida, sintetasa fosforribosilglicinamida, fosforribosilaminoimidazolsintetasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (4574:) formiltransferasa fosforribosilglicinamida, sintetasa fosforribosilglicinamida, fosforribosilaminoimidazolsintetasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (Subunidad sintetasa 4575:) fosforribosilpirofosfato III; (4576:) fosforilasa b quinasa subunidad reguladora alfa, isoforma a del hígado (fosforilasa quinasa alfa L subunidad); (4577:) fosforilasa b quinasa subunidad reguladora alfa, isoforma esquelético de músculo (fosforilasa quinasa alfa M subunidad);

(4578:) fosforilasa b quinasa subunidad reguladora beta (subunidad beta fosforilasa quinasa); (4579:) fosforilasa quinasa gamma subunidad 1 [Homo sapiens]; (4580:) quinasa fosforilasa, alfa 1 (músculo) [Homo sapiens]; (4581:) fosfoferina aminotransferasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (4582:) fosfoferina aminotransferasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (4583:) fosfoferina fosfatasa (PSP) (O-fosfoferina fosfohidrolasa) (PSPasa) (L-3-fosfoferina fosfatasa); (4584:) fosfoferina fosfatasa [Homo sapiens]; (4585:) fotorreceptor segmento exterior retinol todo trans deshidrogenasa [Homo sapiens]; (Receptor nuclear 4586:) fotorreceptor específico (Retina-específica nuclearreceptor); (4587:) fitanoílo-CoA alfa hidroxilasa [Homo sapiens]; (4588:) fitanoílo-CoA 2-hidroxilasa isoforma a precursor [Homo sapiens]; (4589:) fitanoílo-CoA 2-hidroxilasa isoforma b precursor [Homo sapiens]; (4590:) Fitanoílo-CoA dioxigenasa, precursor peroxisomal (Fitanoílo-CoAalfa-hidroxilasa) (PhyH) (idasa ácido fitánico ox-); (4591:) fitoceramidasa, alcalina [Homo sapiens]; (4592:) PI-3 quinasa [Homo sapiens]; (4593:) PIG50 [Homo sapiens]; (4594:) pim-1 oncogén [Homo sapiens]; (4595:) Pim-1 quinasa de tirosina de receptor; (4596:) PITSLRE serina/treonina-quinasa de proteína CdC2L1 (asociado-galactosiltransferasa p58 quinasa de proteína /GTA) (ciclo Celldivision 2 quinasa de proteína 1) (CLK-1) (CDK11) (p58CLK-1); (4597:) PITSLRE serina/treonina-quinasa de proteína CdC2L2 (asociado-galactosiltransferasa p58 quinasa de proteína /GTA) (ciclo Celldivision 2 quinasa de proteína 2) (CDK11); (4598:) adenilato ciclasa hipofisaria péptido activador del receptor 3 (PACAP R3); (4599:) pituitaria adenilato ciclasa activación de receptor de tipo péptido l precursor - humana; (4600:) polipéptido activador de ciclasa de adenilato pituitario l receptor precursor (tipo l receptor PACAP) (PACAP-R-1); (4601:) proteína PKM2 [Homo sapiens]; (4602:) cobre placenta monooxidasa de amina [Homo sapiens]; (4603:) fosfatasa alcalina placentaria (PALP); (4604:) fosfatasa alcalina placentaria preproteína [Homo sapiens]; (4605:) lactógeno placentario hormona precursor [Homo sapiens]; (Lactógeno placentario O4606:); (4607:) placentaria fosfatasa alcalina preproteína [Homo sapiens]; (4608:) plakoglobina [Homo sapiens]; (Carboxipeptidasa B2 4609:) plasma isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (4610:) plasma carboxipeptidasa B2 isoforma b [Homo sapiens]; (4611:) plasma glutatión peroxidasa 3 precursor [Homo sapiens]; (4612:) precursor calicreína plasmática B1 [Homo sapiens]; (4613:) "precursor de calicreína de plasma (Plasma precalicreína) (quininogenina) (factor de Fletcher) [Contiene:] plasma calicreína cadena pesada; cadena ligera Plasmakallikrein."; (4614:) Plasma membrana de ATPasa de transporte de calcio a 1 (PMCA1) (plasmamembrana bomba de calcio isoforma a 1) (Plasma membrana ATPasa isoforma calcio 1); (4615:) Plasma membrana de ATPasa de transporte de calcio a 2 (PMCA2) (plasmamembrana bomba de calcio isoforma a 2) (Plasma membrana ATPasaisoforma calcio 2); (4616:) Plasma membrana de ATPasa de transporte de calcio a 3 (PMCA3) (plasmamembrana bomba de calcio isoforma a 3) (Plasma membrana ATPasaisoforma calcio 3); (4617:) Plasma membrana de ATPasa de transporte de calcio a 4 (PMCA4) (Plasmamembrana calcio bomba isoforma a 4) (Plasma ATPasaisoforma calcio membrana 4); (4618:) plasminógeno [Homo sapiens]; (4619:) del activador del plasminógeno (PAI); (4620:) activador de plasminógeno 1 (PAI-1); (4621:) activador de plasminógeno, tipo de tejido isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (4622:) activador de plasminógeno, tipo de tejido isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (4623:) activador de plasminógeno, tipo de tejido isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (4624:) activador de plasminógeno, receptor de uroquinasa isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (4625:) activador del plasminógeno, uroquinasa isoforma a receptor 2 precursor [Homo sapiens]; (4626:) activador del plasminógeno, uroquinasa isoforma a receptor 3 precursor [Homo sapiens]; (4627:) "plasminógeno precursor [Contiene:] plasmina de la cadena pesada A; Activación de péptido; angiotatina; plasmina de la cadena pesada A, forma corta; Plasminlight cadena B."; (4628:) Plasmodio Falciparum Calcio - ATPasa dependiente (PfATP6); (4629:) factor de coagulación de plaquetas XI isoforma b [Homo sapiens]; (4630:) factor de coagulación de plaquetas precursor XI [Homo sapiens]; (4631:) factor de crecimiento derivado de plaquetas receptor alfa (PDGFR alfa); (4632:) crecimiento derivado de plaquetas receptor del factor beta (PDGFR-beta); (4633:) factor plaquetario 4 (quimiocina (motivo CXC) ligando 4) [Homo sapiens]; (4634:) glicoproteína de plaquetas 4 (plaquetas glicoproteína IV) (GPiV) (glicoproteína IIIb) (GPIIIb) (leucocitos diferenciación antígeno CD36) (antígeno Cd36) (PAS IV) (PAS-4 proteína) (receptor de colágeno de las plaquetas) (translocasa de ácidos grasos) (FAT) (receptor de trombospondina); (Precursor 4635:) plaquetas glicoproteína VI; (Precursor Gi24 4636:) receptor de plaquetas; (4637:) factor activador de plaquetas (PAF); (4638:) de activación de plaquetas acetilhidrolasa del factor 2 [Homo sapiens]; (4639:) activador de plaquetas acetilhidrolasa del factor 2, citoplasmática (serina-Dependiendo ent fosfolipasa A2) (HSD-PLA2); (4640:) factor activador de plaquetas acetilhidrolasa IB subunidad alfa (PAFacetilhidrolasa de 45 kDa de la subunidad) (PAFAH45kDa subunidad) (PAF-AHalfa) (PAFAH alfa) (Lisencefalia-1 de proteína) (LIS- 1); (4641:) factor activador de plaquetas acetilhidrolasa IB subunidad beta (PAFacetilhidrolasa subunidad de 30 kDa) (PAFAH subunidad de 30 kDa) (PAF-AHsubunidad beta) (PAFAH subunidad beta); (4642:) factor activador de plaquetas acetilhidrolasa IB subunidad gamma (PAFacetilhidrolasa 29 kDa subunidad) (PAFAH29kDa subunidad) (PAF-AHsubunidad gamma) (PAFAH subunidad gamma); (4643:) de activación de plaquetas acetilhidrolasa del factor, isoforma a lb, alfasubunidad (45 kD) [Homo sapiens]; (4644:) activador de plaquetas receptor del factor (PAF-R); (4645:) factor de crecimiento derivado de plaquetas receptor (PDGFR); (4646:) factor de crecimiento precursor beta receptor derivado de plaquetas [Homo sapiens]; (4647:) crecimiento derivado de plaquetas factor D (PDGF-D); (4648:) de tipo plaquetas fosfofructoquinasa [Homo sapiens]; (4649:) precursor Plexina-A3 (Plexina-4) (SEX receptor de s.e.m.aforina); (Precursor 4650:) Plexina-A4; (4651:) precursor Plexina-B1 (receptor septiembre s.e.m.aforina); (Precursor 4652:) Plexina-B2 (MM1); (Precursor 4653:) Plexina-B3; (Precursor 4654:) Plexina-D1; (4655:) NIRS PMS1 variante 1 [Homo sapiens]; (4656:) NIRS PMS1 variante 2 [Homo sapiens]; (4657:) NIRS PMS1 variante 3 [Homo sapiens]; (4658:) NIRS PMS1 variante 5 [Homo sapiens]; (4659:) NIRS PMS1 variante 6 [Homo sapiens]; (4660:) NIRS PMS1 variante 7 [Homo sapiens]; (4661:) NIRS PMS1 variante 8 [Homo sapiens]; (4662:) NIRS PMS1 variante 9 [Homo sapiens]; (4663:) PMS1 segregación postmeiótica aumentada 1 (S.

cerevisiae [Homo sapiens]; (4664:) proteína PMS1 [Homo sapiens]; (4665:) PMS1 homólogo de proteína 1 (ADN de la proteína de reparación de genes PMS1); (4666:) PMS1 homólogo de proteína 2 (ADN de la proteína de reparación de genes PMS2); (Gen 4667:) PMS2; (4668:) PMS2 segregación postmeiótica aumentó 2 (visiae S. monia) [Homo sapiens]; (4669:) PMS2 segregación postmeiótica aumentó 2 isoforma a [Homo sapiens]; (4670:) proteína PMS2 [Homo sapiens]; (4671:) PMS2-C término de [Homo sapiens]; (4672:) proteína PMS2CL [Homo sapiens]; (4673:) PMS2L14 [Homo sapiens]; (4674:) PMS2L15 [Homo sapiens]; (4675:) PMS2L16 [Homo sapiens]; (4676:) proteína PMS2L5 [Homo sapiens]; (4677:) PMS7 [Homo sapiens]; (4678:) precursor del receptor poliovirus (Proteína Nectina 5) (NECL-5) (antígeno Cd155); (4679:) poliovirus 4 relacionada con el receptor [Homo sapiens]; (4680:) Poliovirus receptor -Proteína relacionada con 1 precursor (Herpes entrinmediator virus C) (HVEC) (Nectina-1) (receptor Herpesvirus tipo Ig) (HI- GR) (antígeno Cd111); (4681:) proteína relacionada con el receptor 2 precursor poliovirus (Herpes entrinmediator virus B) (HveB) (Nectina-2) (antígeno Cd112); (4682:) Polo-quinasa (PLK); (4683:) polo quinasa [Homo sapiens]; (4684:) Polo- quinasa 1 (Plk1); (4685:) proteína Pols [Homo sapiens]; (4686:) poli (ADP-ribosa) glicohidrolasa [Homo sapiens]; (4687:) poli (ADP-ribosa) polimerasa familia, miembro 1 [Homo sapiens]; (4688:) poli (ADP-ribosa) con polímera familia, miembro 10 [Homo sapiens]; (4689:) poli [ADP-ribosa] polimerasa 1 (PARP-1) (ADPRT) (NAD (+) ADP ribosiltransferasa 1) (poli [ADP-ribosa] sintetasa 1); (4690:) poli (A) polimerasa gamma (gamma PAP) (Polinucleotido adeniloiltransferasa gamma) (enzima adenilante SRP ARN 3'-) (Neo-poli (A) polimerasa) (Neo-PAP); (4691:) poli (A) polimerasa gamma [Homo sapiens]; (4692:) Poli (A) PARN ribonucleasa específica de (ribonucleasa específica a poliadeniloato) (nucleasa deadenilante) (nucleasa deadenilante); (4693:) poli (ADP-ribosa) Glicohidrolasa (PARG); (4694:) poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP); (4695:) poli (ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1); (4696:) poli (ADP-ribosa) polimerasa-2 (PARP-2); (Proteína de unión 4697:) poli (rC) 1 [Homo sapiens]; (4698:) polioxidasa de amina isoforma 1 [Homo sapiens]; (4699:) polioxidasa de amina isoforma 2 [Homo sapiens]; (4700:) polioxidasa de amina isoforma 3 [Homo sapiens]; (4701:) polioxidasa de amina isoforma 4 [Homo sapiens]; (4702:) riñón poliquistico y enfermedad hepática 1 precursor (Fibrocistina) (Poliductina) (Tigmin); (4703:) polimerasa (dirigida por ADN) kappa [Homo sapiens]; (4704:) polimerasa (dirigida por ADN), beta [Homo sapiens]; (4705:) polimerasa (ADN Directo ed), delta 2, subunidad reguladora [Homo sapiens]; (4706:) polimerasa (dirigida por ADN), eta [Homo sapiens]; (4707:) polimerasa (dirigida por ADN), gamma 2, subunidad accesorio [Homo sapiens]; (4708:) polimerasa (dirigida por ADN), lambda [Homo sapiens]; (4709:) polimerasa (dirigida por ADN), alfa [Homo sapiens]; (4710:) polimerasa (ARN) III (ADN dirigida) polipéptido A, 155kDa [Homo sapiens]; (4711:) polimerasa (ARN) III (ADN dirigida) polipéptido C (62kD) [Homo sapiens]; (4712:) quinasa de polinucleótido 3'-fosfatasa [Homo sapiens]; (4713:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1 (proteína UDP-acetilgalactosaminiltransferasa 1) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 1) (polipéptido GalNAc-transferasa 1) (GalNAc-T1) (pp-GaNTase 1) [Contiene:) Polipeptidina-acetilgalactosaminiltransferasa 1 forma soluble]; (4714:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 10 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 10) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 10) (polipéptido GalNAc-transferasa 10) (GalNAc-T10) (pp-GaNTase 10); (4715:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 11 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 11) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 11) (polipéptido GalNAc-transferasa 11) (GalNAc-T11) (pp-GaNTase 11); (4716:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 12 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 12) (UDP-GalNAc: polipeptidina-acetilgalactosaminiltransferasa 12) (polipéptido GalNAc-transferasa 12) (GalNAc-T12) (pp-GaNTase 12); (4717:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 13 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 13) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 13) (polipéptido GalNAc-transferasa 13) (GalNAc-T13) (pp-GaNTase 13); (4718:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 14 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 14) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 14) (polipéptido GalNAc-transferasa 14) (GalNAc-T14) (pp-GaNTase 14); (4719:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 (Proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 2) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2) (polipéptido GalNAc-transferasa 2) (GalNAc-T2) (pp-GaNTase 2) [Contiene:) Polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 forma soluble]; (4720:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (4721:) polipéptido N-acetilGalactosaminiltransferasa 3 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 3) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilGalactosaminiltransferasa 3) (polipéptido GalNAc-transferasa 3) (GalNAc-T3) (pp-GaNTasa 3); (4722:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 4 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 4) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 4) (polipéptido GalNAc-transferasa 4) (GalNAc-T4) (pp-GaNTasa 4); (4723:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 6 (proteína -UDPacetilgalactosaminiltransferasa 6) (UDP-GAINA-Ac: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 6) (polipéptido GalNAc-transferasa 6) (GalNAc-T6) (pp-GaNTasa 6); (4724:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 7 [Homo sapiens]; (4725:) polipéptido aminiltransferasa N-acetilgalactos- 8 [Homo sapiens]; (4726:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 9 (Proteína UDPacetilgalactosaminiltransferasa 9) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 9) (polipéptido GalNAc-transferasa 9) (GalNAc-T9) (pp-GaNTasa 9); (4727:) polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa la proteína 2 (Proteína UDP acetilgalactosaminiltransferasa proteína 2) (UDP-GalNAc: polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa proteína 2) (polipéptido de GalNAc transferasa proteína 2) (GalNAc -T la proteína 2) (pp-gantasa la proteína 2); (4728:) poliserasa-2 [Homo sapiens]; (4729:) Poliserasa-2 precursor (poliserina proteasa 2) (serina36 proteasa); (4730:) endógeno porcino retrovirus Un receptor 1 precursor (PERV-Areceptor 1) (Proteína GPR172A); (4731:) porcino retrovirus endógeno A 2 precursor del receptor (PERV-Areceptor 2) (Proteína GPR172B); (4732:) precursor Porimin (Proteína transmembrana de 123) (lesión de la membrana

receptor inductor de Pro-oncosis) (transmembranaproteína 3queratitis nocitos-asociados) (KCT-3); (4733:) porfobilinógeno desaminasa (hidroximetilbilano sintasa) (HMBS) (Pre-uroporfirinógeno sintasa) (PBG-D); (4734:) "porfobilinógeno desaminasa; PBGD [Homo sapiens]."; (4735:) segregación postmeiótica 1 [Homo sapiens]; (4736:) segregación postmeiótica aumentó 2 NIRS variante 2 [Homo sapiens]; (4737:) segregación postmeiótica aumentó 2 NIRS variante 5 [Homo sapiens]; (4738:) post-segregación meiótica aumentada 2 tipo 5 [Homo sapiens]; (4739:) postreplicación proteína de reparación hRAD18p [Homo sapiens]; (4740:) PP3895 [Homo sapiens]; (4741:) proteína PPP2R5E [Homo sapiens]; (Difosfato sintasa 4742:) prenilo, subunidad 1 [Homo sapiens]; (4743:) prenilo peptidasa proteína RCE1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4744:) prenilo peptidasa proteína RCE1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4745:) liasa prenilocisteína [Homo sapiens]; (4746:) prenilocisteína oxidasa 1 [Homo sapiens]; (4747:) presenilina 1 [Homo sapiens]; (4748:) presenilina2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4749:) presenilina 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4750:) "presenilina -1 (PS1) (Proteína S182) [Contiene:) presenilina -1 NTFsubunidad; presenilina -1 CTF subunidad; presenilina -1 CTF12 (PS1-CTF12)]."; (4751:) presecuencia proteasa, precursor mitocondrial (hPreP) (Pitrilisina metaloproteína 1) (metaloproteasa 1) (hMP1); (4752:) Prescualeno difosfato fosfatasa (fosfatasa tipo ácido fosfatídico 2 proteína que contiene el dominio 2); (4753:) príon preproteína proteína [Homo sapiens]; (4754:) pristanóilo-CoA oxidasa [Homo sapiens]; (4755:) Pro oligopeptidasa; (4756:) alantoicasa probable (amidinohidrolasa alantoato); (4757:) Probable C->U de enzima de edición APOBEC-2; (4758:) Probable ATPasa de transporte de calcio a KIAA0703; (4759:) Probable ADN dC-> dU de edición de enzima APOBEC-3A (Forbolina-1); (4760:) Probable ADN dC-> dU enzima de edición de APOBEC-3B (Proteína relacionada con forbolina 1) (Forbolina-2/3); (4761:) Probable ADN dC-> enzima dU de edición de APOBEC-3C (APOBEC1) (Forbolina I proteína); (4762:) Probable ADN dC-> dU enzima de edición de APOBEC-3D; (4763:) Probable E3 ubiquitina-proteína ligasa HECTD3 (HECT que contiene proteína dominio 3); (4764:) Probable E3 ubiquitina-proteína ligasa HECTD3 (HECT que contiene proteína dominio 3); (4765:) Probable receptor acoplado a G-proteína 1; (4766:) Probable receptor acoplado a G-proteína 101; (4767:) Probable receptor acoplado a G-proteína 110 precursor (receptor acoplado a G-proteína PGR19) (receptor acoplado a G-proteína KPG_012); (4768:) Probable receptor acoplado a proteína 111 (Receptor acoplado a G-proteína PGR20); (4769:) Probable receptor acoplado a G-proteína 112; (4770:) Probable receptor acoplado a G-proteína 113 precursor (receptor acoplado a G-proteína PGR23); (4771:) Probable receptor acoplado a G-proteína 114 precursor (PGR27 receptor acoplado a proteína-G); (4772:) Probable receptor acoplado a G-proteína 115 (Receptor acoplado a G-proteína PGR18); (4773:) Probable receptor acoplado a G-proteína 116 precursor; (4774:) Probable receptor acoplado a G-proteína 119; (4775:) Probable receptor acoplado a G-proteína 12; (4776:) Probable receptor acoplado a G-proteína 123; (4777:) Probable receptor acoplado a G-proteína 124 precursor (marcador endothelial a tumor 5); (4778:) Probable receptor acoplado a G-proteína 125 precursor; (4779:) Probable receptor acoplado a G-proteína 126 precursor; (4780:) Probable receptor acoplado a G-proteína 128 precursor; (4781:) Probable receptor acoplado a G-proteína 132 (proteína de acumulación G2); (4782:) Probable receptor acoplado a G-proteína 133 precursor (PGR25 receptor acoplado a proteína-G); (4783:) Probable receptor acoplado a G-proteína 135; (4784:) Probable receptor acoplado a G-proteína 139 (G (q)-junto huérfano receptor GPRg1) (receptor acoplado a G-proteína PGR3); (4785:) Probable receptor acoplado a G-proteína 141 (Receptor acoplado a G-proteína PGR13); (4786:) Probable receptor acoplado a G-proteína 142 (Receptor acoplado a G-proteína PGR2); (4787:) Probable receptor acoplado a G-proteína 144 (Receptor acoplado a G-proteína PGR24); (4788:) Probable receptor acoplado a G-proteína 148 (receptor acoplado a G-proteína PGR6) (GPCR de cerebro y testículos restringidos); (4789:) Probable receptor acoplado a G-proteína 149 (Receptor acoplado a G-proteína PGR10); (4790:) Probable receptor acoplado a G-proteína 150; (4791:) Probable receptor acoplado a G-proteína 151 (receptor acoplado a G-proteína PGR7) (GPCR-2037); (4792:) Probable receptor acoplado a G-proteína 152 (Receptor acoplado a G-proteína PGR5); (4793:) Probable receptor acoplado a G-proteína 153 (Receptor acoplado a G-proteína PGR1); (4794:) Probable receptor acoplado a G-proteína 156 (GABAB relacionado-receptor acoplado a proteína-G) (receptor acoplado a proteína G PGR28); (4795:) Probable receptor acoplado a G-proteína 157; (4796:) Probable receptor acoplado a G-proteína 158 precursor; (4797:) Probable receptor acoplado a G-proteína 160; (4798:) Probable receptor acoplado a G-proteína 161 (Receptor acoplado a G-proteína RE2); (4799:) Probable receptor acoplado a G-proteína 162 (gen A grupo de genes ricos en proteína); (4800:) Probable receptor acoplado a G-proteína 171 (Receptor acoplado a G-proteína H963); (4801:) Probable receptor acoplado a G-proteína 173 (receptor super conservado expresado en cerebro 3); (4802:) Probable receptor acoplado a G-proteína 174; (4803:) Probable receptor acoplado a G-proteína 176 (HB-954); (4804:) Probable receptor acoplado a G-proteína 179 precursor (Probable receptor acoplado a G-proteína 158 1); (4805:) Probable receptor acoplado a G-proteína 18; (4806:) Probable receptor acoplado a G-proteína 19 (GPR-NGA); (4807:) Probable receptor acoplado a G-proteína 20; (4808:) Probable receptor acoplado a G-proteína 21; (4809:) Probable receptor acoplado a G-proteína 22; (4810:) Probable receptor acoplado a G-proteína 25; (4811:) Probable receptor acoplado a G-proteína 26; (4812:) Probable receptor acoplado a G-proteína 27 (receptor expresado super conservado en el cerebro 1); (4813:) Probable receptor acoplado a G-proteína 3 (ACCA receptor huérfano); (4814:) Probable receptor acoplado a G-proteína 31; (4815:) Probable receptor acoplado a G-proteína 32; (4816:) Probable receptor acoplado a G-proteína 33; (4817:) Probable receptor acoplado a G-proteína 34; (4818:) Probable receptor acoplado a G-proteína 35; (4819:) Probable receptor acoplado a G-proteína 37 precursor (Endotelina Breceptor proteína 1) (ETBR-LP-1) (receptor asociado a Parkina receptor endotelina) (PAELR); (4820:) Probable receptor acoplado a G-proteína 39; (4821:) Probable receptor acoplado a G-proteína 4 (receptor acoplado a G-proteína 19); (4822:) Probable receptor acoplado a G-proteína 45 (PSP24-alfa) (PSP24-1); (4823:) Probable receptor acoplado a G-proteína 52; (4824:) Probable receptor acoplado a G-proteína 55; (4825:) Probable receptor acoplado a G-proteína 61 (receptor

biogénico amina receptor acoplado a G-Proteína); (4826:) Probable receptor acoplado a G-proteína 62 (hGPCR8); (4827:) Probable receptor acoplado a G-proteína 63 (PSP24-beta) (PSP24-2); (4828:) Probable receptor acoplado a G-proteína 75; (4829:) Probable receptor acoplado a G-proteína 78; (4830:) Probable receptor acoplado a G-proteína 81 (receptor acoplado a G-proteína 104); (4831:) Probable receptor acoplado a G-proteína 82; (4832:) Probable receptor acoplado a G-proteína 83 precursor (receptor acoplado a G-proteína 72); (4833:) Probable receptor acoplado a G-proteína 84 (receptor acoplado a G-proteína relacionada con inflamación EX33); (4834:) Probable receptor acoplado a G-proteína 85 (Receptor super conservado expresado en el cerebro 2); (4835:) Probable receptor acoplado a G-proteína 87 (G-proteína receptor 95 acoplada); (4836:) Probable receptor acoplado a G-proteína 88 (receptor acoplado a G-proteína estriado específico); (4837:) Probable receptor acoplado a G-proteína 92; (4838:) Probable receptor acoplado a G-proteína 97 precursor (receptor acoplado a G-proteína PGR26); (4839:) Probable receptor acoplado a G-proteína 146 (receptor acoplado a G-proteína PGR8); (4840:) Probable purinoceptor P2Y GPR17 (Receptor acoplado a G-proteína 17) (P2Y receptor) (R12); (4841:) ubiquitina probable carboxilo-terminal CYLD hidrolasa (ubiquitina tioesterasa CYLD) (procesamiento específico de ubiquitina proteasa CYLD) (enzima deubiquitinante CYLD); (4842:) Probable ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal FAF-X (ubiquitina tioesterasa FAF-X) (procesamiento específico de ubiquitina proteasa FAF-X) (enzima deubiquitinante FAF-X) (facetas grasas relacionadas con la proteína, ligada a X) (específica de ubiquitina proteasa 9, cromosoma X); (4843:) Probable ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal FAF-Y (Ubiquitintioesterasa FAF-Y) (específico de procesamiento de ubiquitina proteasa FAF-Y) (enzima deubiquitinante FAF-Y) (Facetas grasas relacionadas con la proteína, ligada a Y) (Ubiquitina de proteasa específica 9, cromosoma Y); (4844:) Probable enzima ubiquitina-conjugación E2 W (ubiquitina-proteína ligasa W) (ubiquitina proteína portadora W); (4845:) procaspasa 8 [Homo sapiens]; (4846:) procaspasa-8L [Homo sapiens]; (4847:) procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 2 isoforma Aprecursor [Homo sapiens]; (4848:) procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato dioxigenasa 5-2 isoforma a bprecursor [Homo sapiens]; (4849:) procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato dioxigenasa 5-3 precursor [Homo sapiens]; (4850:) procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato dioxigenasa 5-1 precursor (Lisilo hidroxilasa 1) (LH1); (4851:) procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato dioxigenasa 5-2 precursor (Lisilo hidroxilasa 2) (LH2); (4852:) receptor de progesterona (PR); (4853:) progesterona inducida bloqueando factor 1; (4854:) miembro de familia del receptor de progestina y AdipoQ 3 (miembro de familia de progestina y adipoQreceptor III); (4855:) miembro de familia del receptor de progestina y AdipoQ 4 (progestágeno y adipoQreceptor miembro de familia IV); (4856:) miembro de familia del receptor de progestina y AdipoQ 6 (progestágeno y adipoQreceptor miembro de familia VI); (4857:) miembro de familia del receptor de progestina y AdipoQ 9 (progestágeno y adipoQreceptor miembro IX familia); (4858:) muerte celular programada 1 (PDCD1) receptor; (4859:) muerte celular programada 1 ligando 1 precursor (muerte programada ligando 1) (PD-L1) (PDCD1 ligando 1) (B7 homólogo 1) (B7-H1) (antígeno Cd274); (4860:) muerte celular programada 1 ligando 2 precursor (muerte programada ligando2) (PD-L2) (PD-1-ligando 2) (PDCD1 ligando 2) (butirofilina B7-DC) (B7-DC) (antígeno Cd273); (4861:) Prohibitina-2 (Proteína asociada a receptor de células B BAP37) (Represor de actividad del receptor de estrógeno) (D-prohibitina); (4862:) prohormona convertasa 2 [Homo sapiens]; (4863:) prohormona convertasa 2, PC2 [humana, péptido, 638 aa]; (4864:) Convertasa prohormona; (4865:) precursor proinsulina [Homo sapiens]; (4866:) Procineticina 2 (PK2) Receptor; (4867:) Procineticina receptor 1 (PK-R1) (receptor acoplado a proteína G 73) (GPR73a) (Receptor acoplado a proteína G ZAQ); (4868:) receptor 2 (PK-R2) (Procineticina receptor acoplado a G-proteína 73 tipo 1) (GPR73b) (GPRg2); (4869:) prolactina precursor del receptor (PRL-R); (4870:) prolactina-receptor del péptido liberador (receptor de PrRP) (PrRPR) (Receptor acoplado a G-proteína 10) (hGR3); (4871:) antígeno nuclear de células proliferantes [Homo sapiens]; (4872:) prolilo 4-hidroxilasa; (4873:) prolilo 4-hidroxilasa alfa (II) subunidad [Homo sapiens]; (4874:) prolilo 4-hidroxilasa precursor alfa-2 subunidad (4-PH alfa-2) (Procolágeno-prolina, 2-oxoglutarato-4-dioxigenasa alfa-2 subunidad); (4875:) prolilo 4-hidroxilasa, alfa I isoforma a de subunidad 1 precursor [Homo sapiens]; (4876:) prolilo 4-hidroxilasa, alfa I isoforma a de subunidad 2 precursor [Homo sapiens]; (4877:) prolilo 4-hidroxilasa, alfa II subunidad isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (4878:) prolilo 4-hidroxilasa, alfa II subunidad isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (4879:) prolilo 4-hidroxilasa, alfa III precursor subunidad [Homo sapiens]; (4880:) prolilo 4-hidroxilasa, subunidad beta [Homo sapiens]; (4881:) prolilo endopeptidasa (PEP); (4882:) prolilo endopeptidasa [Homo sapiens]; (4883:) Prolilo carboxipeptidasa isoforma 1 preproteína [Homo sapiens]; (4884:) prolilcarboxipeptidasa isoforma a 2 preproteína [Homo sapiens]; (4885:) Prolilcarboxipeptidasa; (4886:) pro-matriz metaloproteínasa-3-humana (fragmento); (4887:) Promch6; (4888:) leucemia promielocítica/ácido retinoico receptor alfa (PML/RAR) proteína; (4889:) Precursor properdina (factor P); (4890:) "propionilo CoA carboxilasa subunidad alfa; PCCA [Homo sapiens]."; (4891:) propionilo coenzima A carboxilasa, polipéptido alfa [Homo sapiens]; (Carboxilasa 4892:) propionilo-CoA [Homo sapiens]; (4893:) propionilo-CoA carboxilasa cadena alfa, precursor mitocondrial (PCCase subunidad alfa) (propanoilo-CoA: dióxido de carbono ligasa subunidad alfa); (4894:) propionilo-CoA carboxilasa alfa precursor polipéptido [Homo sapiens]; (4895:) propionilo-CoA carboxilasa subunidad alfa [Homo sapiens]; (4896:) propionilo-CoA carboxilasa cadena beta, precursor mitocondrial (PCCasa subunidad beta) (propanoilo-CoA: Bon car- dióxido de ligasa subunidad beta); (4897:) carboxilasa propionilo-CoA; (4898:) propionilo-coenzima A carboxilasa, precursor polipéptido alfa [Homo sapiens]; (4899:) convertasa de proteína subtilisina/Kexin tipo 1 preproteína [Homo sapiens]; (4900:) proteína convertasa subtilisina/Kexin tipo 2 [Homo sapiens]; (4901:) convertasa de proteína subtilisina/Kexin tipo 5 preproteína [Homo sapiens]; (4902:) proteína subtilisina convertasa/Kexin tipo 6 precursor (aminoácido básico emparejado enzima de escisión 4) (subtilisina/Kexina proteasaPACE4) (proteína convertasa subtilisina 4) (SPC4); (4903:) proteína subtilisina convertasa/Kexin tipo 7 precursor (Proteína convertasa PC7) (subtilisina/Kexina PC7 proteasa) (Prohormona convertasa PC7) (PC8) (HPC8) (linfoma de convertasa de proteína); (4904:) convertasa de proteína

5 subtilisina/Kexin tipo 7 preproteína [Homo sapiens]; (4905:) proteína subtilisina convertasa/Kexin tipo 9 precursor (Proteína convertasa PC9) (subtilisina/Kexina PC9 proteasa) (convertasa regulada por neuralapoptosis 1) (NARC-1); (4906:) prosaposina isoforma a preproteína [Homo sapiens]; (4907:) isoforma a prosaposina b preproteína [Homo sapiens]; (4908:) isoforma a prosaposina c preproteína [Homo sapiens]; (4909:) receptor de prostaciclina (receptor de prostanoides IP) (PGI receptor) (prostaglandina I2 receptor); (D2 (PGD2) Receptor 4910:) rostaglandina; (4911:) prostaglandina receptor d2 (receptor de prostanoides DP) (receptor PGD); (4912:) prostaglandina E sintasa (microsomal glutatión S-transferasa 1 1) (MGST1-L1) (apoptosis proteína p53 inducida 12); (4913:) E prostaglandina sintasa [Homo sapiens]; (4914:) prostaglandina E sintasa 2 (prostaglandina microsomal sintasa 2 E) (mPGES-2) [Contiene:) prostaglandina E sintasa 2 forma truncada]; (4915:) prostaglandina E1 (PGE1) Receptor; (4916:) prostaglandina E2 receptor cadena EP3 - humana; (4917:) prostaglandina receptor E2, el subtipo EP1 (receptor de prostanoides EP1) (receptor PGE, subtipo EP1); (4918:) prostaglandina receptor E2, el subtipo EP2 (receptor de prostanoides EP2) (receptor PGE, subtipo EP2); (4919:) prostaglandina receptor E2, el subtipo EP3 (prostanoides receptor EP3) (receptor PGE, subtipo EP3) (PGE2-R); (4920:) prostaglandina receptor E2, el subtipo EP4 (receptor prostanoides EP4) (receptor PGE, subtipo EP4); (4921:) prostaglandina F2 alfa (PGF2 alfa) receptor; (4922:) prostaglandina receptor F2-alfa (receptor prostanoides FP) (PGF receptor) (receptor alfa PGF2); (4923:) prostaglandina G/H sintasa 1 precursor (ciclooxigenasa-1) (COX-1) (sintasa de prostaglandina-endoperóxido 1) (prostaglandina H2 sintasa1) (PGH sintasa 1) (PGHS-1) (PHS 1); (4924:) prostaglandina G/H sintasa 2 precursor (ciclooxigenasa-2) (COX-2) (ptgs2) (prostaglandina H2 sintasa2) (PGH sintasa 2) (PGHS-2) (PHS II); (4925:) prostaglandina I2 (PGI2) Receptor; (4926:) prostaglandina I2 (prostaciclina) sintasa [Homo sapiens]; (4927:) prostaglandina-D sintasa [Homo sapiens]; (4928:) prostaglandina-endoperóxido sintasa isoforma 1A1 precursor [Homo sapiens]; (4929:) prostaglandina-endoperóxido sintasa isoforma 1A2 precursor [Homo sapiens]; (4930:) ptgs2 precursor [Homo sapiens]; (4931:) endoperóxido sintasa prostaglandina 1 [Homo sapiens]; (4932:) prostatina; (4933:) prostatina preproteína [Homo sapiens]; (4934:) membrana específica a próstata antígeno (PSMA); (4935:) precursor de la fosfatasa ácida prostática [Homo sapiens]; (4936:) proteasa, serina, 1 preproteína [Homo sapiens]; (4937:) proteasa, serina, 2 preproteína [Homo sapiens]; (4938:) proteasa, serina, 22 [Homo sapiens]; (4939:) proteasa, serina, 36 [Homo sapiens]; (4940:) Proteasa activada por receptor 1 (PAR1); (4941:) proteasoma; (4942:) proteasoma subunidad 26S ATPasa 1 [Homo sapiens]; (4943:) proteasoma subunidad 26S ATPasa 2 [Homo sapiens]; (4944:) proteasoma subunidad 26S ATPasa 3 [Homo sapiens]; (4945:) proteasoma 26S ATPasa subunidad 4 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4946:) proteasoma 26S ATPasa subunidad 4 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4947:) proteasoma subunidad 26S ATPasa5 [Homo sapiens]; (4948:) proteasoma subunidad 26S ATPasa6 [Homo sapiens]; (4949:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 1 [Homo sapiens]; (4950:) proteasoma 26S no ATPasa subunidad 10 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4951:) proteasoma 26S no ATPasa subunidad 10 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4952:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 11 [Homo sapiens]; (4953:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 12 [Homo sapiens]; (4954:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 13 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4955:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 13 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4956:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 2 [Homo sapiens]; (4957:) 26S proteasoma no ATPasa subunidad 3 [Homo sapiens]; (26S 4958:) proteasoma no ATPasa subunidad 4 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4959:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 4 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4960:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 5 [Homo sapiens]; (4961:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 7 [Homo sapiens]; (4962:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 8 [Homo sapiens]; (4963:) 26S del proteasoma no ATPasa subunidad 9 [Homo sapiens]; (4964:) activador del proteasoma hPA28 subunidad beta [Homo sapiens]; (4965:) proteasoma activador subunidad isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (4966:) proteasoma activador subunidad isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (4967:) proteasoma subunidad activador2 [Homo sapiens]; (4968:) proteasoma activador subunidad 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4969:) proteasoma activador subunidad 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4970:) proteasoma alfa 1 subunidad isoforma 1 [Homo sapiens]; (4971:) proteasoma alfa 1 subunidad isoforma 2 [Homo sapiens]; (4972:) proteasoma alfa 2 subunidad [Homo sapiens]; (4973:) proteasoma alfa 3 subunidad isoforma 1 [Homo sapiens]; (4974:) proteasoma alfa 3 subunidad isoforma 2 [Homo sapiens]; (4975:) proteasoma subunidad alfa 4 [Homo sapiens]; (4976:) proteasoma alfa5 subunidad [Homo sapiens]; (4977:) proteasoma alfa6 subunidad [Homo sapiens]; (4978:) proteasoma alfa7 subunidad [Homo sapiens]; (4979:) proteasoma beta 1 subunidad [Homo sapiens]; (4980:) proteasoma beta 10 subunidad proteína [Homo sapiens]; (4981:) proteasoma beta 2 de la subunidad [Homo sapiens]; (4982:) proteasoma beta 3 subunidad [Homo sapiens]; (4983:) proteasoma beta 4 subunidad [Homo sapiens]; (4984:) proteasoma beta 5 subunidad [Homo sapiens]; (4985:) proteasoma beta 6 subunidad [Homo sapiens]; (4986:) proteasoma beta 7 subunidad proteína [Homo sapiens]; (4987:) proteasoma beta 8 isoforma a de subunidad E1 proteína [Homo sapiens]; (4988:) proteasoma beta 8 isoforma a de subunidad E2 proteína [Homo sapiens]; (4989:) proteasoma beta 9 subunidad isoforma 1 proteína [Homo sapiens]; (4990:) proteasoma beta 9 subunidad isoforma 2 proteína [Homo sapiens]; (4991:) proteasoma subunidad inhibidor 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (4992:) proteasoma subunidad inhibidor 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (4993:) subunidad de proteasoma tipo alfa 1 (proteasoma componente C2) (macropain subunidad C2) (endopeptidasa multicatalítica complejo subunidad C2) (cadena nu proteasoma) (30 kDa proteína prosomal) (PROS-30); (4994:) proteasoma subunidad alfa de tipo 2 (proteasoma componente C3) (macro dolor subunidad C3) (multicatalítica endopeptidasa complejo subunidad C3); (4995:) proteasoma subunidad alfa de tipo 3 (proteasoma componente C8) (macro dolor subunidad C8) (multicatalítica endopeptidasa complejo subunidad C8); (4996:) proteasoma tipo subunidad alfa 4 (proteasoma componente C9) (macro dolor subunidad C9) (endopeptidasa multicatalítica complejo subunidad C9) (proteasoma subunidad L); (4997:) proteasoma tipo subunidad beta 1 (proteasoma componente C5) (Macro dolor subunidad C5) (endopeptidasa

multicatalítica complejo C5 subunidad) (cadena proteasoma gamma); (4998:) proteasoma tipo subunidad beta 2 (proteasoma componente C7-I) (macropeptidasa subunidad C7-I) (endopeptidasa multicatalítica complejo subunidad C7-I); (4999:) proteasoma tipo subunidad beta 3 (cadena proteasoma theta) (Proteasoma cadena 13) (proteasoma componente C10-II); (5000:) proteasoma subunidad beta de tipo 4 precursor (cadena beta de proteasoma) (cadena beta macropeptidasa multicatalítica complejo cadena beta) (cadena proteasoma 3) (HSN3) (HsBPROS26); (5001:) subunidad del proteasoma C2 [Homo sapiens]; (5002:) proteasoma subunidad C3 [Homo sapiens]; (5003:) subunidad del proteasoma C5 [Homo sapiens]; (5004:) subunidad del proteasoma C8 [Homo sapiens]; (5005:) subunidad del proteasoma C9 [Homo sapiens]; (5006:) proteasoma subunidad HsC10-II [Homo sapiens]; (5007:) subunidad del proteasoma HSC7-I [Homo sapiens]; (5008:) subunidad del proteasoma HsN3 [Homo sapiens]; (5009:) proteasoma subunidad p40/Proteína Mov34 [Homo sapiens]; (5010:) proteasoma subunidad X [Homo sapiens]; (5011:) subunidad del proteasoma Y [Homo sapiens]; (5012:) proteasoma: subunidad = HsC10-II; (5013:) proteasoma: subunidad = HSC7-I; (5014:) proteasoma: subunidad = HsN3; (5015:) proteína protectora para la galactosidasa beta [Homo sapiens]; (5016:) proteína arginina N-metiltransferasa 1 (receptor 1 proteína unida interferón 4); (5017:) proteína arginina N-metiltransferasa 3 (nuclearribonucleoproteína heterogénea de proteínas 3 metiltransferasa); (5018:) proteína arginina N-metiltransferasa 6 (nuclearribonucleoproteína heterogénea de proteínas metiltransferasa 6); (5019:) proteína ariadne-1 homólogo (ARI-1) (ubiquitina-conjugación enzima E2-Proteína de unión 1) (Proteína de unión a UbcH7) (UbcM4-proteína interactuante) (HHARI) (H7-AP2) (MOP-6); (5020:) proteína disulfuro isomerasa-asociada 3 precursor [Homo sapiens]; (5021:) proteína disulfuro isomerasa asociada-4 [Homo sapiens]; (Proteína relacionada ASE-5022:) proteína disulfuro isomerasa; (5023:) proteína precursor a disulfuro isomerasa A4 (Proteína ERp72) (ERp72); (5024:) proteína disulfuro isomerasa TXNDC10 precursor (Tioredoxina dominio que contiene proteína 10) (transmembranaproteína relacionada con tioredoxina 3); (5025:) FAM125A proteína (CIN85/CD2AP proteína de familia de unión); (5026:) quinasa de proteína (EC 2.7.1.37), dependiente de AMPc, la cadena de tipo I-beta regulatoria - humana; (5027:) la quinasa de proteína A (PKA); (5028:) quinasa de proteína B (PKB); (5029:) la quinasa de proteína B (PKB); (5030:) quinasa de proteína C (EC 2.7.1.-) beta -I - humana; (5031:) quinasa de proteína C (PKC); (5032:) quinasa de proteína C de tipo alfa (PKC-alfa) (PKC-A); (5033:) quinasa de proteína C de tipo beta (PKC-beta) (PKC-B); (5034:) quinasa de proteína C de tipo delta (nPKC-delta); (5035:) proteína de tipo quinasa C epsilon (nPKC-epsilon); (5036:) proteína de tipo quinasa C eta (nPKC-eta) (PKC-L); (5037:) quinasa de proteína de tipo C gamma (gamma PKC); (5038:) quinasa de proteína de tipo C iota (nPKC-iota) (Proteína atípica quinasa C-lambda/iota) (aPKC-lambda/iota) (PRKC-lambda/iota); (5039:) proteína sustrato de quinasa C 80K-H isoforma 1 [Homo sapiens]; (5040:) quinasa de proteína C sustrato 80K-H isoforma 2 [Homo sapiens]; (5041:) proteína de tipo quinasa C theta (nPKC-theta); (5042:) proteína de tipo quinasa C zeta (nPKC-zeta); (5043:) quinasa de proteína C, alfa [Homo sapiens]; (5044:) quinasa de proteína C, delta [Homo sapiens]; (5045:) quinasa de proteína C, epsilon [Homo sapiens]; (5046:) quinasa de proteína C, gamma [Homo sapiens]; (5047:) la quinasa de proteína C-alfa (PKC-alfa); (5048:) la quinasa de proteína C-beta (PKC-beta); (5049:) quinasa de proteína C- delta (PKC-delta); (5050:) quinasa de proteína CHK2 isoforma a [Homo sapiens]; (5051:) quinasa de proteína CHK2 isoforma b [Homo sapiens]; (5052:) quinasa de proteína CHK2 isoforma c [Homo sapiens]; (5053:) quinasa de proteína, dependiente de GMPc, de tipo I [Homo sapiens]; (5054:) quinasa de proteína, ADN-activado, polipéptido catalítico [Homo sapiens]; (5055:) quinasa de proteína C igual que 2 (PRKCL2); (5056:) proteína LMBR1 L (lipocalina-1-interacción receptor de membrana) (lipocalina de interacción receptor de membrana) (región Limb 1 proteína homólogo); (Homólogo MTO1 5057:) proteína, precursor mitocondrial; (5058:) proteína N-terminal de asparagina amidohidrolasa (Proteína NH2-terminalasparagina desamidasa) (N- término de Asn amidasa) (NTN-amidasa) (PNAD) (Proteína NH2-terminal amidohidrolasa asparagina) (PNAAs); (5059:) proteína O-fucosiltransferasa 1 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (5060:) proteína O-fucosiltransferasa 1 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (5061:) proteína O-manosilo-transferasa 1 (dolicilo-fosfato-manosa - proteína manosiltransferasa-1); (5062:) proteína O-manosilo-transferasa 2-dolicilo-fosfato-manosa-proteína (manosilo-transferasa 2); (5063:) proteína de parche homólogo 1 (PTC1) (PTC); (5064:) proteína de parche homólogo 2 (PTC2); (5065:) proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma alfa 1 [Homo sapiens]; (5066:) proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma alfa 2 [Homo sapiens]; (5067:) proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma alfa 3 [Homo sapiens]; (5068:) proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma gamma [Homo sapiens]; (5069:) proteína fosfatasa fatasa 1G [Homo sapiens]; (5070:) proteína fosfatasa 1J (dominio que contiene PP2C) [Homo sapiens]; (5071:) proteína fosfatasa 2, subunidad catalítica, isoforma alfa [Homo sapiens]; (5072:) proteína fosfatasa 2, subunidad catalítica, isoforma beta [Homo sapiens]; (5073:) proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B (B56), isoforma alfa [Homo sapiens]; (5074:) proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B "isoforma alfa 1 [Homo sapiens]; (5075:) proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B", isoforma alfa 2 [Homo sapiens]; (5076:) proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B "beta isoforma 1 [Homo sapiens]; (5077:) proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B", beta isoforma 2 [Homo sapiens]; (5078:) proteína fosfatasa 2A, subunidad reguladora B' isoforma a [Homo sapiens]; (5079:) proteína fosfatasa 2A, subunidad reguladora B' isoforma b [Homo sapiens]; (5080:) proteína fosfatasa 2A, subunidad reguladora B' isoforma d [Homo sapiens]; (5081:) proteína fosfatasa 2C isoforma alfa (PP2C-alfa) (IA) (Proteína fosfatasa 1A); (5082:) proteína beta fosfatasa 2C isoforma a (PP2C-beta); (5083:) proteína preY, precursor mitocondrial; (5084:) proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP1 B); (5085:) proteína de tipo tirosina fosfatasa IVA 1 (proteína-tirosinfosfatasa 4a1) (Proteína-tirosina fosfatasa de hígado regenerado 1) (PRL-1) (PTP (CAAXI)); (5086:) proteína de tipo tirosina fosfatasa IVA 2 (Proteína-tirosinfosfatasa 4a2) (Proteína-tirosina fosfatasa de hígado regenerado 2) (PRL-2) (PTP (CAAXII)) (HU-PP-1) (OV-1); (5087:) proteína de tipo tirosina fosfatasa IVA 3 (proteína-tirosinfosfatasa 4A3) (Proteína-tirosinfosfatasa de hígado regenerado 3) (PRL- 3) (PRL-

R); (5088:) proteína de tipo tirosina fosfatasa IVA, miembro 1 [Homo sapiens]; (5089:) proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22 (linfoide) isoforma 1 [Homo sapiens]; (5090:) proteína tirosina fosfatasa, no receptor de tipo 22 (linfoide) isoforma 2 [Homo sapiens]; (5091:) proteína tirosina fosfatasa, de tipo receptor, N precursor [Homo sapiens]; (5092:) proteína X [Homo sapiens]; (5093:) proteína Z; (5094:) proteína-arginina deiminasa de tipo 3 (proteína-arginina deiminasa tipo III) (peptidilarginina deiminasa III); (5095:) proteína-arginina deiminasa de tipo 4 (proteína-arginina deiminasa tipo IV) (peptidilarginina deiminasa IV) (HL-60 PAD); (5096:) proteína 3 (serina proteínasa, neutrófilos, Wegener granulomatosisautoantígeno) [Homo sapiens]; (5097:) receptor activado proteína 2 (PAR-2); (5098:) receptor activado por proteína 1 precursor (PAR-1) (receptor de trombina) (factor de coagulación receptor II); (5099:) receptor activado por proteína 2 precursor (PAR-2) (Receptor de trombina 1) (factor de coagulación II similar al receptor 1) (receptor acoplado a G-proteína 11); (5100:) receptor activado por proteína 3 precursor (PAR-3) (Receptor de trombina 2) (factor de coagulación II receptor 2 similar); (5101:) receptor activado por proteína 4 precursor (PAR-4) (Receptor de trombina 3) (factor de coagulación II receptor similar a 3); (5102:) proteína glutamina transferasa gamma-glutamilo 5 (transglutaminasa-5) (TGasa 5) (transglutaminasa X) (TGasa X) (TGX) (TG (X)); (5103:) "Proteína - precursor glutamina gamma-glutamilo transferasa E (TGasa E) (TGE) (TG (E)) (transglutaminasa-3) [Contiene:) Proteína-glutamina gamma-glutamilo transferasa E 50 kDa de la cadena no catalítica; proteína -glutamina -gamma glutamiltransferasa E 27 kDa catalyticcadena.>"; (5104:) proteína -glutamina gamma-glutamilo transferasa K (transglutaminasa K) (TGasa K) (TGK) (TG (K)) (transglutaminasa-1) (TGasa epidérmica); (5105:) proteína-L-isoaspartato (D-aspartato) O-metiltransferasa [Homo sapiens]; (5106:) proteína-O-manosiltransferasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5107:) proteína-O-manosiltransferasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5108:) proteína-O-manosiltransferasa 1 isoforma c [Homo sapiens]; (5109:) quinasa de proteína de tirosina (EC 2.7.1.112), receptor de tipo Hprecursor - humana; (5110:) proteína - sulfotransferasa tirosina 1 (Tiroso proteína sulfotransferasa -1) (TPST-1); (5111:) proteína-tirosina-fosfatasa (EC 3.1.3.48), de tipo receptor Hprecursor - humana; (5112:) proteína-tirosina-fosfatasa (EC 3.1.3.48), de tipo receptor o precursor - humana; (5113:) "protrombina precursor (factor de coagulación II) [Contiene:) fragmento de péptido de activación 1; fragmento de péptido de activación 2; trombina de cadena ligera; trombina cadena pesada."; (5114:) protooncogén proteína 1 [Homo sapiens]; (5115:) Proto-oncogén quinasa de tirosina de proteína ABL1 (p150) (c-ABL) (leucemia abelsonmurina viral homólogo de oncogén 1); (5116:) Proto-oncogen precursor quinasa de tirosina de proteína MER (C-mer) (receptor de quinasa de tirosina MerTK); (5117:) Proto-oncogen quinasa de tirosina de proteína ROS precursor as (c-ros-1); (5118:) Protoporfirinógeno oxidasa (PPO); (5119:) PRTD-NY3 [Homo sapiens]; (5120:) P-Selectina activador; (5121:) receptor psicovina (receptor acoplado a G-proteína 65) (muerte de célula T-Proteína asociada a 8); (5122:) pterina carbinolamina deshidratasa [Homo sapiens]; (5123:) pterina-4 alfa-carbinolamina deshidratasa precursor [Homo sapiens]; (5124:) pterina-4 alfa-carbinolamina deshidratasa/dimerización cofactor de hepatocito factor nuclear 1 alfa (TCF1) [Homo sapiens]; (5125:) pterina-4 alfa-carbinolamina deshidratasa/dimerización cofactor de hepatocito factor nuclear 1 alfa (TCF1)2 [Homo sapiens]; (Deshidratasa 5126:) pterina-4a-carbinolamina; (Deshidratasa 5127:) pterina-4-alfa-carbinolamina (PHS) (4-alfa-hidroxi-tetrahidropterina deshidratasa) (Fenilo alanina hidroxilasa estimulante de proteína) (pterina carbinolamina deshidratasa) (PCD) (cofactor dimerización de factor nuclear de hepatocitos 1-alfa) (cofactor dimerización de Hnf1) (DCoH); (5128:) pterina-4-alfa-carbinolamina deshidratasa 2 (PHS 2) (4-alfa-hidroxi-tetrahidropterina deshidratasa 2) (DCoH proteína DCoHm) (cofactor dimerización de factor nuclear de hepatocitos 1 frommuscle) (HNF1-alfa dimerización cofactor); (5129:) quinasa de proteína de tirosina PTK2 2 isoforma a [Homo sapiens]; (5130:) PTK2 quinasa de proteína de tirosina 2 isoforma b [Homo sapiens]; (5131:) Bloqueador de canales tipo P de calcio ; (5132:) purina nucleósido fosforilasa (PNP); (5133:) purina nucleósido fosforilasa [Homo sapiens]; (5134:) 1-aminociclo- propano-1-carboxilato putativo sintasa [Homo sapiens]; (5135:) acilo-CoA deshidrogenasa putativo [Homo sapiens]; (5136:) putativo b, b-caroteno-9',10'-dioxigenasa [Homo sapiens]; (5137:) putativos C-> U de enzima de edición de APOBEC-4(ApoLipoproteína BARNm de edición de la enzima polipéptido similar catalítico 4); (5138:) caroteno putativo dioxigenasa [Homo sapiens]; (5139:) enzima de ubiquitina putativa [Homo sapiens]; (5140:) G-proteína putativa del receptor 42 acoplado; (5141:) receptor putativo acoplado a G-proteína 44 (molécula quimioatrayente receptor homólogo expresado sobre células TH2) (CD294antígeno); (5142:) "NRPS1098 no ribosomal péptido putativo sintetasa NRPS998 [Homo sapiens]; (5144:) P2Y purinoceptor putativo 10 (P2Y10) (receptor P2Y); (5145:) enzima putativa peroxisomal antioxidante [Homo sapiens]; (5146:) O-manosiltransferasa de proteína putativa [Homo sapiens]; (5147:) piroglutamilo-peptidasa putativa I [Homo sapiens]; (5148:) receptor de sabor putativo de tipo 2 miembro 12 (T2R12) (receptor de sabor tipo 2 miembro 26) (T2R26); (5149:) enzima putativa ubiquitina-conjugación variante E2 [Homo sapiens]; (5150:) pVHL-interactuante enzima deubiquitinante 1 de tipo I [Homo sapiens]; (5151:) pVHL-interactuante enzima deubiquitinante 1 tipo II [Homo sapiens]; (5152:) pVHL-interactuante enzima deubiquitinante 2 [Homo sapiens]; (5153:) quinasa piridoxal (Piridoxina quinasa); (5154:) quinasa piridoxal [Homo sapiens]; (5155:) fosfatasa fosfato de piridoxal (PLP fosfatasa); (fosfo2 fosfatasa 5156:) piridoxal fosfato; (5157:) piridoxina 5'-fosfato oxidasa [Homo sapiens]; (5158:) piroglutamilo-Peptidasa I [Homo sapiens]; (5159:) pirofosfatasa 1 [Homo sapiens]; (5160:) pirrolina 5-carboxilato sintetasa [Homo sapiens]; (5161:) pirrolina-5-carboxilato reductasa isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (5162:) pirrolina-5-carboxilato reductasa isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (5163:) sintasa pirrolina-5-carboxilato de metilo [Homo sapiens]; (5164:) pirrolina-5-carboxilato sintasa forma larga [Homo sapiens]; (5165:) pirrolina-5-carboxilato sintetasa isoforma 1 [Homo sapiens]; (5166:) pirrolina-5-carboxilato sintetasa isoforma 2 [Homo sapiens]; (5167:) piruvato carboxilasa [Homo sapiens]; (5168:) piruvato carboxilasa precursor [Homo sapiens]; (5169:) precursor de piruvato carboxilasa; (5170:) piruvato carboxilasa, precursor mitocondrial (carboxilasa pirúvico) (PCB); (5171:) piruvato carboxilasa; (5172:) "piruvato

5 carboxilasa; piruvato: Ligasa dióxido de carbono [Homo sapiens]"; (5173:) piruvato deshidrogenasa (lipoamida) alfa 1 [Homo sapiens]; (5174:) piruvato deshidrogenasa (PDH) quinasa; (5175:) piruvato dehidrogenasa proteína complejo precursor x subunidad [Homo sapiens]; (5176:) piruvato deshidrogenasa, componente X [Homo sapiens]; (5177:) piruvato deshidrogenasa E1 subunidad componente alfa, forma somática, precursor
 10 mitocondrial (PDHE1-A tipo I); (5178:) piruvato deshidrogenasa subunidad componente E1 alfa, forma testículo-específico, precursor mitocondrial(PDHE1-A tipo II); (5179:) piruvato deshidrogenasa E1 componente subunidad beta, precursor mitocondrial (PDHE1-B); (5180:) piruvato deshidrogenasa quinasa 2 (PDHK2); (5181:) piruvato deshidrogenasa componente proteína X, precursor mitocondrial (dihidrolipoamida proteína de complejo piruvato dehidrogenasa) (lipoílo que contiene piruvato dehidrogenasa complejo componente X) (Proteína de unión a E3)
 15 (E3BP) (proX); (5182:) piruvato quinasa (EC 2.7.1.40), músculo forma de empalme M1 - humana; (5183:) piruvato quinasa [Homo sapiens]; (5184:) piruvato quinasa 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5185:) piruvato quinasa 3 isoforma 1 variante [Homo sapiens]; (5186:) piruvato quinasa 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5187:) isoenzimas piruvato quinasa M1/M2 (Piruvato isoenzima muscular quinasa) (quinasa de piruvato 2/3) (proteína de unión a hormonas citosólica tiroideas) (CTHBP); (5188:) quinasa de piruvato isoenzimas R/L (de tipo R/L-tipo piruvato quinasa) (glóbulo/hígado piruvato quinasa) (quinasa de piruvato 1); (5189:) quinasa de piruvato L [Homo sapiens]; (5190:) quinasa de piruvato M2 [Homo sapiens]; (5191:) quinasa de piruvato PK-L isoenzima [Homo sapiens]; (5192:) quinasa de piruvato PK-R isoenzima [Homo sapiens]; (5193:) quinasa de piruvato, hígado y RBC [Homo sapiens]; (5194:) quinasa de piruvato, hígado y RBC isoforma 1 [Homo sapiens]; (5195:) quinasa de piruvato, hígado y RBC isoforma 2 [Homo sapiens]; (5196:) quinasa de piruvato, músculo [Homo sapiens];
 20 (5197:) quinasa de piruvato; (5198:) ligasa de dióxido de carbono (formando ADP); (5199:) piruvato: ferredoxina oxidoreductasa (PFOR); (5200:) proteína QTRT1 [Homo sapiens]; (5201:) proteína QTRTD1 [Homo sapiens]; (5202:) Queuina ARNt-ribosiltransferasa (transglucosilasa ARNt-guanina) (enzima de inserción de guanina); (5203:) reductasa de dihidropteridina de quinoide [Homo sapiens]; (5204:) fosforribosiltransferasa quinolinato [Homo sapiens]; (5205:) rabaptina, RAB GTPasa proteína efectora 1 [Homo sapiens] vinculante; (5206:) Rac GTPasa de la proteína activadora 1 [Homo sapiens]; (5207:) RAD18 [Homo sapiens]; (5208:) RAD51 isoforma a de la proteína homólogo 1 [Homo sapiens]; (5209:) RAD51 isoforma a de la proteína homólogo 2 [Homo sapiens]; (5210:) RAD6 homólogo; (5211:) Raf quinasa (RKI); (5212:) Proteína de unión ralA 1 [Homo sapiens]; (5213:) RALBP1 asociado dominio Eps que contiene 2 [Homo sapiens]; (5214:) Ran proteína de unión 11 [Homo sapiens]; (5215:) Ran proteína de unión 2 [Homo sapiens]; (5216:) Ran proteína de unión 9 [Homo sapiens];
 25 (5217:) Ran GTPasa de la proteína activadora 1 [Homo sapiens]; (5218:) Ran GTPasa de la proteína activadora 1; (5219:) Proteína de unión a Ran 2 (RanBP2) (poro nuclear proteína de complejo Nup358) (nucleoporina Nup358) (358 kDa nucleoporina) (P270); (5220:) Proteína de unión Ran 9 (ranbp9) (RanBP7) (Proteína de unión Ran M) (RanBPM) (BPM90) (BPM-L); (5221:) tipo RanBP y el dedo de zinc de tipo C3HC4 que contiene 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5222:) tipo RanBP y el dedo de zinc de tipo C3HC4 que contiene 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5223:) de tipo RanBP y tipo C3HC4 de dedo de zinc que contiene proteína 1 (enzima ubiquitina-conjugación de 7-Proteína de interacción 3) (Proteína asociada a X Hepatitis Bvirus 4) (factor 4 HBV-asociado) (dedo anular proteína 54); (5224:) Ras-GTPasa de la activación de la proteína de unión a SH3-dominio de la proteína [Homo sapiens]; (5225:) sustrato de toxina botulinum C3 relacionado con ras 1 precursor (P21-Rac1) (Proteína TC25 Ras); (5226:) Sustrato de toxina botulinum C3 relacionado con ras 2 precursor (P21-Rac2)
 30 (Proteína pequeña G) (GX); (5227:) proteína Rab-5A relacionada con Ras; (5228:) proteína Rab-5B relacionada con Ras; (5229:) proteína relacionada con Ras precursor Rap-1A (Proteína de unión a GTP-SMG-P21A) (Proteína relacionada con Ras Krev-1) (C21 KG) (G-22K); (5230:) Proteína relacionada con Ras precursor Rap-1 b (GTP proteína de unión smgP21B); (5231:) proteína relacionada con Ras Rap-2a (RbBP-30); (5232:) rcUBE2S [Homo sapiens]; (5233:) Receptor actividad modificadora de proteína 1 precursor (Proteína modificadora de actividad CRLR 1) (calcitonina al receptor de receptor de actividad modificadora de proteína 1); (5234:) Receptor de actividad modificadora de proteína 2 precursor (Actividad modificadora de proteína CRLR 2) (receptor de calcitonina - actividad modificadora de proteína de tipo receptor 2); (5235:) Receptor de actividad modificadora de proteína 3 precursor (actividad modificadora a proteína 3 CRLR) (calcitonina al receptor de actividad modificadora de proteína 3 receptor); (5236:) receptor gamma (RXR Gamma); (5237:) receptor de quinasa de tirosina de proteína erbB-2 precursor (p185erbB2) (C-erbB-2) (NEU proto-oncogén) (tirosina superficie receptor célula de tipo quinasa HER2) (MLN 19) (antígeno Cd340); (5238:) Receptor precursor quinasa de tirosina de proteína erbB3 (c-erbB3) (quinasa de tirosina tipo receptor de superficie celular HER3); (5239:) receptor de la quinasa de tirosina de proteína erbB-4 precursor (p180erbB4) (quinasa de tirosina tipo receptor de superficie celular HER4); (5240:) antígeno de cáncer de unión al receptor expresado en células SiSo (antígeno de superficie asociado al cáncer de RCAS1) (receptor de estrógeno de unión a proteína del gen 9fragmento asociado); (5241:) quinasa de serina-treonina que interactúa con receptor 2 [Homo sapiens]; (5242:) proteína-tirosina de fosfatasa delta de tipo receptor precursor (Proteína-tirosina fosfatasa delta) (R-PTP-delta); (5243:) fosfatasa de proteína-tirosina de tipo receptor F precursor (proteína LAR) (antígeno leucocitario relacionado); (5244:) receptor de tipo precursor tirosina fosfatasa-proteína kappa (Proteína tirosina fosfatasa kappa) (R-PTP-kappa); (5245:) fosfatasa de tirosina-proteína mu de tipo receptor precursor (fosfatasa de proteína-tirosina mu) (R-PTP-mu); (5246:) fosfatasa de proteína-tirosina de tipo receptor precursor a N2 (R-PTP-N2) (células de los islotes de proteína relacionada autoantígena) (IAC) (IAR) (Fogrina); (5247:) precursor tirosina fosfatasa-proteína de tipo receptor O (proteína glomerularepitelial 1) (Proteína tirosina fosfatasa U2) (PTPasa U2) (PTP-U2); (5248:) receptor de tipo tirosina fosfatasa-proteína R precursor (Proteína tirosina fosfatasa PCPTP1) (NC-PTPCOM1)
 35 (Ch-1 PTPasa); (5249:) fosfatasa de proteína-tirosina de tipo receptor S precursor (R-PTP-S) (Proteína de tirosina fosfatasa sigma) (R-PTP-sigma); (5250:) receptor de tipo tirosina fosfatasa-proteína T precursor (RPTP-
 40
 45
 50
 55
 60
 65

T) (RPTP-rho); (5251:) receptor de tipo tirosina fosfatasa-proteína U precursor (R-PTP-U) (Proteína tirosina fosfatasa J) (PTP-J) (carcinoma de fosfatasa pancreático 2) (PCP-2); (5252:) Tirosina-proteína fosfatasa precursor N de tipo receptor (R-PTP-N) (PTP IA-2) (antígeno de células de los islotes 512) (ICA 512) (autoantígeno de célula de islote 3); (5253:) RECK precursor de la proteína [Homo sapiens]; (5254:) RecQ isoforma a proteína 1 [Homo sapiens]; (5255:) redox péptido activo; (5256:) opsina sensible rojo (pigmento fotorreceptor cono rojo); (5257:) reductasa, dihidrofolato; (5258:) Ref-1 [Homo sapiens]; (5259:) precursor alfa derivado de islotes regenerador 1 [Homo sapiens]; (5260:) receptor relaxina 1 (familia relaxina péptido receptor 1) (G-proteína que contiene repetición receptor acoplado rico en leucina 7); (5261:) receptor relaxina 2 (familia relaxina a receptor del péptido 2) (receptor acoplado a G-proteína que contiene repetición rico en leucina 8) receptor acoplado afectando descenso testicular (G-proteína) (Receptor acoplado a G-proteína 106); (5262:) relaxina-3 receptor 1 (RLN3 receptor 1) (péptido receptor familia relaxina 3) (somatostatina y angiotensina receptor péptido) (receptor acoplado a G-Proteínas LPR) (GPCR135); (5263:) relaxina 3 receptor 2 (familia relaxina a receptor del péptido 4) (receptor acoplado a G-proteína 100) (GPCR142); (5264:) renina; (5265:) proteína de unión renina [Homo sapiens]; (5266:) renina precursor (Angiotensinogenasa); (5267:) precursor del receptor de renina (renina/receptor prorrrenina) (ATPasaH (+)- transporte de proteína accesoria lisosomal 2) (ATPasaH (+)- transporte de lisosomal-proteína de interacción 2) (Proteína asociada a membrana vacuolar sintasa ATP M8-9) (V-ATPasa M8.9subunidad) (ATP6M8-9) (N14F) (tipo ER-localizada I transmembrana adaptor) (hígado embrionario factor de diferenciación 10); (5268:) resistina [Homo sapiens]; (5269:) Ret quinasa de tirosina de receptor estimulador; (5270:) Reticulon-4 precursor del receptor (receptor Nogo) (NgR) (Nogo-66receptor); (5271:) Reticulon-4 similar al receptor de 1 precursor (Nogo-66 receptor homólogo 2) (Nogo-66 receptor de proteína relacionada 3) (NgR3) (receptor Nogo 2); (5272:) Reticulon-4 receptor 2 precursor (Nogo-66 receptor homólogo 1) (receptor de proteína relacionada con Nogo-66 2) (NgR2) (receptor tipo Nogo 3); (5273:) monoamina oxidasa que contiene cobre de retina [Homo sapiens]; (5274:) deshidrogenasa retinal 1 (RALDH1) (RALDH 1) (aldehído dehidrogenasa familia 1 miembro 1) (deshidrogenasa aldehído, citosólica) (ALDHII) (ALDH-E1); (5275:) ciclasa de guanilato retinal 1 precursor (ciclasa de guanilato 2D, retinal) (RETGC-1) (Rod membrana externa segmento de ciclasa de guanilato) (ROS-GC); (5276:) ciclasa de guanilato retinal 2 precursor (ciclasa de guanilato 2F, retinal) (RETGC-2) (segmento exterior de varilla membrana ciclasa de guanilato 2) (ROS-GC2) (ciclasa de guanilato F) (GC-F); (5277:) proteína de pigmento retinal específico a epitelio de 65 kDa [Homo sapiens]; (5278:) Oxidasa de amina específica a retina [Homo sapiens]; (5279:) precursor cobre oxidasa de amina específica a retina (RAO) (oxidasa de amina [que contiene cobre]); (5280:) retinoblastoma 1 [Homo sapiens]; (5281:) retinoblastoma 2 (p130) [Homo sapiens]; (5282:) hidroxilasa de ácido retinoico [Homo sapiens]; (5283:) receptor de ácido retinoico alfa (RAR-alfa); (5284:) receptor de ácido retinoico beta (RAR-beta) (RAR-epsilon) (proteína activada por HBV); (5285:) receptor de ácido retinoico gamma-1 (RAR-gamma-1); (5286:) receptor de ácido retinoico gamma 2 (RAR-gamma-2); (5287:) receptor de ácido retinoico RXR-alfa (alfa receptor de retinoide X); (5288:) receptor de ácido retinoico RXR-beta (receptor de retinoide X beta); (5289:) receptor de ácido retinoico RXR-gamma (receptor de retinoide X gamma); (5290:) ácido retinoico receptor alfa (RAR alfa); (5291:) receptor de ácido retinoico beta (RAR Beta); (5292:) receptor de ácido retinoico gamma (RAR gamma); (5293:) proteína inducida por retinoico ácido acoplado 3 (G-proteína del receptor familia C grupo 5 miembro A) (gen retinoico inducido por ácido 1 proteína) (RAIG-1) (G-proteína del receptor huérfano de acoplamiento Peig-1); (5294:) receptor retinoico X alfa (RXR alfa); (5295:) Receptor retinoico X Beta (RXR Beta); (5296:) receptor retinoide X, alfa [Homo sapiens]; (5297:) deshidrogenasa retinol; (5298:) deshidrogenasa retinol 12 (retinoldehidrogenasa todo-trans y 9-cis); (5299:) retinol deshidrogenasa 12 (todo-trans y 9-cis) [Homo sapiens]; (5300:) deshidrogenasa retinol 13; (5301:) deshidrogenasa retinol 16 [Homo sapiens]; (5302:) deshidrogenasa retinol 5 (11-cis y 9-cis) [Homo sapiens]; (5303:) deshidrogenasa retinol 8 (todo-trans) [Homo sapiens]; (5304:) rhabdomioma antígeno MU-RMS-40.10E [Homo sapiens]; (Proteína GTPasa RhO5305:); (Asociada a RhO5306:) quinasa de proteína 1 (Rho asociada, que contiene espiral de la bobina-quinasa de proteína 1) (p160 ROCK-1) (p160ROCK) (NY-REN-35 anti-gen); (Asociada a RhO5307:) quinasa de proteína 2 (Rho asociada, que contiene espiral de la bobina-quinasa de proteína 2) (P164 ROCK-2) (Rho quinasa 2); (5308:) Rho asociada, espiral de la bobina que contiene la quinasa de proteína 1 [Homo sapiens]; (5309:) rodopsina (Opsina-2); (5310:) Rho-quinasa; (5311:) proteínas de unión relacionadas con Rho de GTP RhoQ (Proteína de unión relacionada a Ras-GTP TC10); (5312:) ribonucleasa 4 precursor (RNasa 4); (5313:) ribonucleasa H1 (RNasa H1) (ribonucleasa H de tipo II); (5314:) ribonucleasa H1 [Homo sapiens]; (5315:) ribonucleasa H2 subunidad A (RNasa H2 subunidad A) (ribonucleasa HI subunidad A) (ribonucleasa HI subunidad grande) (RNasa HI subunidad grande) (RNasa H (35)) (proteína del síndrome Aicardi-Goutieres 4) (AGS4); (5316:) ribonucleasa HI, subunidad grande [Homo sapiens]; (5317:) ribonucleasa III, nuclear [Homo sapiens]; (5318:) ribonucleasa, RNasa A familia, 4 precursor [Homo sapiens]; (5319:) ribonucleósido-difosfato reductasa subunidad grande (ribonucleósido-difosfato reductasa M1 subunidad) (reductasa de ribonucleótido de gran cadena); (5320:) reductasa de ribonucleósido-difosfato cadena M1 [Homo sapiens]; (5321:) reductasa de ribonucleótido (RR); (5322:) pirofosfoquinasa ribosa-fosfato I (fosforribosilpirofosfato pirofosfosintetasa I) (PRS-I) (PPRibP); (5323:) ribosa-fosfato pirofosfoquinasa II (fosforribosilpirofosfato pirofosfosintetasa II) (PRS-II) (PPRibP); (5324:) ribosa-fosfato pirofosfoquinasa III (fosforribosilpirofosfato sintetasa III) (PRS-III) (fosforribosilpirofosfato sintetasa 1 1); (5325:) proteína ribosomal S6 quinasa alfa-1 (S6K-alfa 1) (90 kDa proteína ribosomal S6 quinasa 1) (p90-RSK 1) (ribosomal S6 quinasa 1) (RSK-1) (pp90RSK1) (p90S6K) (quinasa MAP quinasa de proteína activada 1a) (MAPKAPK1A); (5326:) proteína ribosomal S6 quinasa alfa-2 (S6K-alfa 2) (90 kDa proteína ribosomal S6 quinasa 2) (p90-RSK 2) (Ribosomal S6 quinasa 3) (quinasa activa RSK-3) (pp90RSK3) (MAP quinasa de proteína 1 c) (MAPKAPK1 C); (5327:) Proteína ribosomal S6 quinasa alfa-3 (S6K-alfa 3) (90 kDa Proteína ribosomal S6 quinasa 3) (p90-RSK 3) (Ribosomal S6

quinasa 2) (RSK-2) (pp90RSK2) (quinasa de proteína estimulada por insulina 1) (ISPK-1) (quinasa activada por MAP quinasa de proteína 1 b) (MAPKAPK1B); (5328:) proteína ribosomal S6 quinasa alfa 4 (mitógeno nuclear y quinasa de proteína activada por estrés 2) (Proteína ribosomal 90 kDa S6 quinasa 4) (quinasa ribosomal de proteína B) (RSKB); (5329:) proteína ribosomal alfa-5 (Mitógeno nuclear-y quinasa de proteína activada por estrés S6 quinasa 1) (90 kDa proteína ribosomal S6quinasa 5) (RSK quinasa de proteína) (RSKL); (5330:) proteína ribosomal S6 quinasa alfa-6 (S6K-alfa 6) (90 kDa proteína ribosomal S6 quinasa 6) (p90-RSK 6) (Ribosomal S6 quinasa 4) (RSK- 4) (pp90RSK4); (5331:) Proteína ribosomal S6 quinasa beta-1 (Proteína ribosomal S6 quinasa 1) (S6K) (S6K1) (70 kDa proteína ribosomal S6 quinasa 1) (p70 S6 quinasa alfa) (p70 (S6K)-alfa) (p70-S6K) (p70S6K) (p70-alfa); (5332:) Ribosildihidronicotinamida deshidrogenasa [quinona] (NRHdeshidrogenasa [quinona] 2) (quinona reductasa 2) (QR2) (NRH: quinonaoxidoreductasa 2); (5333:) dedo anular y WD proteína de dominio de repetición 2 (ubiquitina-proteína ligasa COP1) (Proteína de fotomorfogénesis constitutiva 1 homólogo) (hCOP1); (5334:) proteína de dedo anular 125 (proteína de activación de célula T anular 1) (TRAC-1); (5335:) proteína de dedo anular 139 (translocación en el carcinoma renal oncromosoma 8); (5336:) proteína de dedo anular 139 [Homo sapiens]; (5337:) proteína de dedo anular 144 [Homo sapiens]; (5338:) proteína de dedo anular 2 [Homo sapiens]; (5339:) proteína de dedo anular 25 [Homo sapiens]; (5340:) Proteína de dedo anular 25; (5341:) Proteína de dedo anular 37 (enzima ubiquitina-conjugación 7-proteína interactuante 5) (U-caja que contiene dominio de proteína 5); (5342:) proteína de dedo anular 41 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5343:) proteína de dedo anular 41 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5344:) proteína de dedo anular 7 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5345:) proteína de dedo anular 7 isoforma 3 [Homo sapiens]; (5346:) proteína ANILLO-caja 1 (Rbx1) (Regulador de cullins 1) (Proteína de dedo anular75) (ZYP Proteína); (5347:) proteína de caja anular 2 (Rbx2) (Proteína de dedo del anillo 7) (Regulador de cullins 2) (CKII proteína de unión beta 1) (CKBBP1) (proteína sensible del gen toapoptosis); (5348:) ARN (guanina 7) metiltransferasa [Homo sapiens]; (5349:) ARN (guanina-N7-) metilo-transferasa [Homo sapiens]; (5350:) ARN3'-terminal ciclasa fosfato (ARN-fosfato 3'- ciclasa) (RNACiclasa); (5351:) homólogo de ARN ciclasa [Homo sapiens]; (5352:) ARN guanililtransferasa y 5'-fosfatasa [Homo sapiens]; (5353:) Enzima de desramificación ARN lariát [Homo sapiens]; (5354:) factor asociado de ARN polimerasa I PAF49 (proteína ERCC-1 anti-sentido) (ASE-1) (Proteína asociada a Cd3-épsilon) (Proteína asociada a Cd3e-) (CAST); (5355:) ARN polimerasa II transcripción de la subunidad del factor SIII p18; (5356:) ARN polimerasa III subunidad RPC155-A [Homo sapiens]; (5357:) ARN polimerasa III subunidad RPC155-B [Homo sapiens]; (5358:) ARN polimerasa III subunidad RPC155-C [Homo sapiens]; (5359:) ARN polimerasa III subunidad RPC155-D [Homo sapiens]; (5360:) ARN con polimerasa III subunidad RPC62 [Homo sapiens]; (5361:) mediador de regulación transcripcional de ARN polimerasa, 6homólogo subunidad (activador-reclutado cofactor 33 componente kDa) (ARC33) (antígeno NY-REN-28); (5362:) ARN específico de adenosina desaminasa B1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5363:) ARN específico de adenosina desaminasa B1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5364:) ARN específico de adenosina desaminasa B1 isoforma 3 [Homo sapiens]; (5365:) ARN específico de adenosina desaminasa B1 isoforma 4 [Homo sapiens]; (5366:) proteína RNPEPL1 [Homo sapiens]; (5367:) homólogo rotonda 1 de precursor (H-Robo-1) (Suprimido en U veinteveinte); (5368:) homólogo rotonda 3 precursor (Proteína rotonda 3); (5369:) homólogo rotonda 4 precursor (rotonda mágica); (5370:) RP11-235O14.2 [Homo sapiens]; (5371:) receptor acoplado a proteína G RPE-retinal; (5372:) "Quinasa de piruvato de tipo R; de tipo R PK [Homo sapiens]."; (5373:) rianodina receptor 1 (RYR1); (5374:) rianodina receptor 1 (esquelético de tipo muscular receptor de rianodina) (RyR1) (RyR-1) (canal de liberación de calcio del esqueleto muscular); (5375:) rianodina receptor 2 (Cardiaco músculo-receptor de tipo rianodina) (RyR2) (RyR-2) (Cardiaco de rianodina del músculo canal de liberación receptor de calcio) (hRyR-2); (5376:) rianodina receptor 3 (tipo de cerebro receptor de rianodina) (RyR3) (RyR-3) (rianodina cerebro canal de liberación de receptor-calcio); (5377:) S100 proteína de unión de calcio A8 [Homo sapiens]; (5378:) S100 proteína de unión de calcio A9 [Homo sapiens]; (5379:) SA [Homo sapiens]; (5380:) hipertensión SA asociada homólogo isoforma 2 [Homo sapiens]; (5381:) hidrolasa S-adenosilo [Homo sapiens]; (5382:) S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC); (5383:) S-adenosilmetioninadecarboxilasa isoforma 1 precursor 1 [Homo sapiens]; (5384:) S-d Descarboxilasa adenosilmetionina 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5385:) "S-adenosilmetionina descarboxilasa proenzima (AdoMetDC) (SAMDC) [Contiene:] cadena descarboxilasa alfa S-adenosilmetionina; cadena beta descarboxilasa S-adenosilmetionina."; (5386:) alfa-amilasa salival precursor (1,4-alfa-D-glucanglucanohidrolasa); (5387:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma a [Homo sapiens]; (5388:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma b [Homo sapiens]; (5389:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma c [Homo sapiens]; (5390:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma d [Homo sapiens]; (5391:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma E [Homo sapiens]; (5392:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico Ca2 + -ATPasa isoforma f [Homo sapiens]; (5393:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico calcio ATPasa 1 (Pump1 calcio) (SERCA1) (SR Ca (2 +)- ATPasa 1) (Calcio de transporte de tipo retículo ATPasa sarcoplásmica, contracción rápida isoforma del músculo esquelético) (clase retículo endoplasmático medio Ca (2+) ATPasa); (5394:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico calcio ATPasa 2 (PUMP2 calcio) (SERCA2) (SR Ca (2 +)- ATPasa 2) (Calcio de transporte de tipo ATPasa retículo sarcoplásmico, contracción lenta isoforma a del músculo esquelético) (clase retículo endoplasmático medio Ca (2+) ATPasa); (5395:) retículo sarcoplásmico/endoplásmico calcio ATPasa 3 (PUMP3 calcio) (SERCA3) (SR Ca (2 +)- ATPasa 3); (Proteasa Virus 5396:) SARS; (ARNm 5397:) scavenger enzima desenroscadora [Homo sapiens]; (5398:) Scavenger ARNm enzima desenroscadora DcpS (DCS-1) (hidrolasa dirigida-Hint-relacionada7meGMP) (histidina miembro proteína tríada 5) (PISTA-5); (5399:) Scavenger miembro de la clase del receptor b 1 (SRb1) (SR-BI) (CD36antígeno 1) (análogo 1) (CLA-1) (receptor colágeno tipo I Cd36 y LIMP11,

trombospondina similar al receptor de 1); (clase receptor b 5400:) scavenger, miembro 1 [Homo sapiens]; (5401:) Scavenger clase receptor f miembro 2 precursor (Scavenger receptor expresionado por las células endoteliales de proteína 2) (SREC-II) (SRECRP-1); (5402:) proteína SDS [Homo sapiens]; (5403:) proteína SDSL [Homo sapiens]; (5404:) SEC14 2 similar a [Homo sapiens]; (5405:) Proteína de unión SECIS2 [Homo sapiens]; (5406:) apoptosis secretada relacionada con la proteína 2 (SARP2); (5407:) Receptor de secretina (SCTR); (5408:) secretina precursor del receptor (SCT-R); (5409:) proteasa secretora de leucocitos (SLPI); (5410:) fosfolipasa secretora A2 (sPLA2); (5411:) proteína secretora de clusterina (sCLU); (5412:) selectina E precursor [Homo sapiens]; (5413:) selectina L precursor [Homo sapiens]; (5414:) selectina P ligando [Homo sapiens]; (5415:) selectina P precursor [Homo sapiens]; (5416:) liasa selenocisteína [Homo sapiens]; (5417:) selenofosfato sintetasa [Homo sapiens]; (5418:) selenofosfato sintetasa 2 [Homo sapiens]; (5419:) precursor semaforina 4D (antígeno de activación de leucocitos Cd100) (BB18) (A8) (GR3); (5420:) sensible a semicarbazida oxidasa de amina (SSAO); (5421:) proteasa específica a sentrina 8 (sentrina/proteasa específica a SUMO SENP8) (proteasa, cisteína 2) (proteasa específica a NEDD8 1) (Deneddilasa-1); (5422:) Separina (separasa) (Proteína caspasa ESPL1) (spindlepoles extra 1 proteína); (5423:) sepiapterina reductasa (7,8-dihidrobiopterina: NADP + oxidoreductasa) [Homo sapiens]; (5424:) sepiapterina reductasa (SPR); (5425:) reductasa de sepiapterina; (5426:) serasa-1 B [Homo sapiens]; (5427:) inhibidor de proteínasa serina (o cisteína), clado A (alfa-1 antiproteínasa, antitripsina), miembro 1 [Homo sapiens]; (5428:) inhibidor de proteínasa serina (o cisteína), clado B (ovoalbúmina), miembro 2 [Homo sapiens]; (5429:) inhibidor de proteínasa serina (o cisteína), clado B (ovoalbúmina), miembro 9 [Homo sapiens]; (5430:) inhibidor de proteínasa serina (o cisteína), clado I (neuroserpina), miembro 1 [Homo sapiens]; (5431:) deshidratasa de serina (EC 4.2.1.13); (5432:) deshidratasa de serina [Homo sapiens]; (5433:) deshidratasa de serina-2 [Homo sapiens]; (5434:) deshidratasa de serina [Homo sapiens]; (5435:) hidroximetiltransferasa de serina 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5436:) hidroximetiltransferasa de serina 1 isoforma a (soluble) 2 [Homo sapiens]; (5437:) hidroximetiltransferasa de serina, citosólica (serina metilasa) (hidroximetiltransferasa de glicina) (SHMT); (5438:) hidroximetiltransferasa de serina, precursor mitocondrial (metiloasa de serina) (Hidroximetiltransferasa de glicina) (SHMT); (5439:) palmitoiltransferasa de serina (SPT); (5440:) palmitoiltransferasa de serina 1 (biosíntesis de base proteína de cadena larga 1) (LCB 1) (Serina-palmitoil-CoA transferasa 1) (SPT 1) (SPT1); (5441:) serina palmitoiltransferasa 2 (biosíntesis de base de proteína de cadena larga 2) (LCB 2) (Serina-palmitoil-CoA transferasa 2) (SPT 2); (5442:) palmitoiltransferasa de serina subunidad 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5443:) palmitoiltransferasa de serina subunidad 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5444:) palmitoiltransferasa de serina de base de cadena larga subunidad 2 [Homo sapiens]; (5445:) palmitoiltransferasa de serina, subunidad I [Homo sapiens]; (5446:) palmitoiltransferasa de serina, subunidad II [Homo sapiens]; (5447:) serina inhibidor de la proteasa, Kazal tipo 1 [Homo sapiens]; (5448:) racemasa de serina [Homo sapiens]; (5449:) racemasa de serina; (5450:) quinasa de serina/treonina 16 [Homo sapiens]; (5451:) quinasa de serina/treonina NLK (quinasa de Nemo) (Proteína LAK1); (5452:) quinasa de serina/treonina proteína 25 (20/oxidante respuesta de estrés quinasa estéril 1) (Ste20/oxidante respuesta de estrés quinasa 1) (SOK-1) (Ste20 quinasa); (5453:) quinasa de proteína de serina/treonina 3 (STE20 quinasa MST2) (MST2) (mamíferos STE20 quinasa de proteína 2) (serina/treonina quinasa de proteína KRS-1); (5454:) serina/treonina quinasa de proteína 36 (homólogo fusionado); (5455:) quinasa de proteína serina/treonina 38 (NDR1 quinasa de proteína) (quinasa 1 relacionada nuclear Dbf2-); (5456:) serina/treonina-quinasa de proteína 38 (NDR2 quinasa de proteína) (relacionada con Dbf2 Nuclear quinasa 2); (5457:) serina/treonina quinasa de proteína 4 (STE20 quinasa MST1) (MST1) (mamíferos STE20 la quinasa de proteína 1) (serina/treonina quinasa de proteína KRS-2); (5458:) serina/treonina quinasa de proteína ATR (Proteína relacionada con Ataxia telangiectasia y Rad3) (Proteína relacionada con FRAP-1); (5459:) serina/treonina-quinasa de proteína Chk2 (Cds1); (5460:) serina/treonina-quinasa de proteína D1 (nPKC-D1) (quinasa de proteína D) (Proteína de tipo quinasa C mu) (nPKC-mu); (5461:) serina/treonina quinasa de proteína D2 (nPKC-D2); (5462:) Serina/treonina quinasa de proteína D3 (Proteína de tipo quinasa C nu) (nPKC-nu) (quinasa de proteína EPK2); (5463:) serina/treonina quinasa de proteína H1 (PSK-H1); (5464:) serina/treo de nueve quinasa de proteína ICK (quinasa de células intestinales) (Hick) (MAK-quinasa relacionada) (MRK) (quinasa de cáncer de laringe 2) (LCK2); (5465:) serina/treonina quinasa de proteína MARK1 (MAP/quinasa microtúbulo afinidad de regulación 1); (5466:) serina/treonina quinasa de proteína MARK2 (MAP/microtúbulo afinidad de regulación de quinasa 2) (motivo quinasa ELKL) (Emk1) (PAR1homólogo); (5467:) serina/treonina quinasa de proteína MrCk alfa (unión CdC42-quinasa de proteína alfa) (distrofia miotónica quinasa relacionada CdC42 quinasa de unión alfa) (proteína miotónica distrofia quinasa alfa) (MRCKalfa) (DMPK alfa); (5468:) serina/treonina quinasa de proteína MrCk beta (proteína de unión CdC42-quinasa beta) (distrofia miotónica relacionada quinasa beta CdC42-quinasa de unión) (proteína miotónica distrofia quinasa beta) (MRCKbeta) (beta DMPK); (5469:) serina/treonina quinasa de proteína MrCk gamma (proteína de unión CdC42-quinasa gamma) (distrofia miotónica relacionada quinasa CdC42 quinasa de unión gamma) (proteína miotónica distrofia quinasa alfa) (MRCKgamma) (gamma DMPK); (5470:) serina/treonina quinasa de proteína MST4 (STE20 quinasa MST4) (MST4) (mamíferos STE20 quinasa de proteína 4) (serina/treonina quinasa de proteína MASK) (MST3 y SOK1-quinasa relacionada); (5471:) serina/treonina quinasa de proteína N1 (quinasa de proteína C 1) (quinasa de quinasa de proteína relacionada C-1) (quinasa de proteína C PKN) (serina-treonina quinasa de proteína N) (quinasa de proteína PKN-alfa); (5472:) serina/treonina quinasa de proteína N2 (quinasa de proteína C 2) (quinasa de proteína quinasa relacionada C 2); (5473:) serina/treonina quinasa de proteína Nek11 (quinasa de proteína relacionada con Nima 11) (Nunca en mitosis A-quinasa relacionada 11); (5474:) serina/treonina quinasa de proteína Nek2 (quinasa relacionada con Nima 2 proteína) (quinasa de proteína de tipo Nima 1) (HSPK 21); (5475:) serina/treonina quinasa de proteína Nek9 (quinasa relacionada con Nima 9 proteína) (Nunca en mitosis

quinasa A-quinasa relacionada 9) (quinasa Nercc1) (relacionada con NIMA 8) (Nek8); (5476:) quinasa de proteína de serina/treonina NIM1; (5477:) serina/treonina quinasa de proteína OSR1 (oxidativo de respuesta al estrés 1 proteína); (5478:) serina/treonina quinasa de proteína PAK 1 (P21-quinasa activada 1) (PAK-1) (P65-PAK) (Alfa-PAK); (5479:) Serina/treonina-quinasa de proteína PAK 2 (P21-quinasa activada 2) (PAK-2) (PAK65) (Gamma-PAK) (S6/H4 quinasa); (5480:) serina/treonina quinasa de proteína PAK 3 (quinasa 3 activada por P21) (PAK-3) (Beta -PAK) (Oligofrenina-3); (5481:) serina/treonina-quinasa de proteína receptor R3 precursor (SKR3) (activina similar al receptor de quinasa 1) (ALK-1) (TGF-B tipo superfamilia receptor I) (TSR-I); (5482:) serina/treonina quinasa de proteína SMG1 (SMG1) (hSMG-1) (Lambda/Quinasa de iotaproteína de proteína interactuante C) (Lambda-proteína de interacción) (61E3.4); (5483:) serina/treonina quinasa de proteína SNF1 quinasa 1 (serina/treonina quinasa de proteína SNF1 LK); (5484:) serina/treonina quinasa de proteína SNF1 quinasa 2 (quinasa inducida por Qin); (5485:) serina/treonina quinasa de proteína SRPK1 (quinasa específica de proteína rica en serina/arginina 1) (SR quinasa específica de proteína 1) (SFRS quinasa de proteína 1); (5486:) serina/treonina quinasa de proteína SRPK2 (quinasa específica de proteína rica en serina/arginina 2) (SR quinasa de proteína específica 2) (SFRS quinasa de proteína 2); (5487:) Serina/treonina-quinasa de proteína TBK1 (quinasa de unión TANK-1) (T2K) (cinasa NF-kappa-B-activación); (5488:) Serina/treonina-quinasa de proteína tipo 1 (quinasa 1) (PKU-beta); (5489:) serina/treonina-quinasa de proteína 2 (quinasa 2) (PKU-alfa); (5490:) serina/treonina quinasa de proteína VRK1 (quinasa relacionada con vaccinia 1); (5491:) serina/treonina quinasa de proteína WNK1 (quinasa de proteína sin lisina1) (quinasa de proteína, lisina deficiente 1) (Proteína deficiente en quinasa); (5492:) serina/treonina quinasa de proteína WNK2 (quinasa de proteína sin lisina2) (quinasa de proteína, lisina deficiente 2); (5493:) serina/treonina quinasa de proteína WNK3 (quinasa de proteína sin lisina3) (quinasa de proteína, lisina deficiente 3); (5494:) serina/treonina quinasa de proteína WNK4 (quinasa de proteína sin lisina4) (quinasa de proteína, lisina deficiente 4); (5495:) "serina/treonina quinasa de proteína/endoribonucleasa IRE1 precursor (proteína que requiere inositol 1) (hIRE1p) (IRE1a) (Ire1-alfa) (retículo endoplasmático a núcleo de señalización 1) [Incluye: quinasa de proteína de serina/treonina; endorribonucleasa]."; (5496:) "serina/treonina quinasa de proteína/endoribonucleasa IRE2 precursor (Inositol-requiere proteína 2) (hIRE2p) (IRE1b) (Ire1-beta) (retículo endoplasmático-a-señalización 2núcleo) [Incluye: quinasa de proteína de serina/treonina; endorribonucleasa]."; (5497:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 48 kDa subunidad reguladora B (PP2A, subunidad B, isoforma a PR48); (5498:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 55 kDa subunidad reguladora B alfa isoforma a subunidad B (PP2A, Balfa isoforma a) (PP2A, subunidad B, B55-isoforma alfa) (PP2A, subunidad B, isoforma a PR55-alfa) (PP2A, subunidad B, R2-alfa isoforma); (5499:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 55 kDa subunidad reguladora Bbeta isoforma (PP2A, subunidad B, Bbeta isoforma a) (PP2A, subunidad B, B55-beta isoforma) (PP2A, subunidad B, PR55-beta isoforma) (PP2A, subunidad B, isoforma R2-beta); (5500:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 55 kDa subunidad reguladora Bdelta isoforma (PP2A, subunidad B, Bdelta isoforma) (PP2A, subunidad B, isoforma B55-delta) (PP2A, subunidad B, isoforma PR55-delta) (PP2A, subunidad B, R2-delta isoforma); (5501:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 55 kDa subunidad reguladora Bgamma isoforma (PP2A, subunidad B, Bgamma isoforma) (PP2A, subunidad B, B55-gamma isoforma) (PP2A, subunidad B, isoforma PR55-gamma) (PP2A, subunidad B, R2-gamma isoforma) (IMYPNO1); (5502:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 56 kDa reguladora subunidad alfa isoforma (PP2A, subunidad B, B' isoforma Alfa) (PP2A, subunidad B, B56 isoforma) (PP2A, subunidad B, PR61 isoforma Alfa) (PP2A, Bsubunidad, R5 isoforma Alfa); (5503:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 56 kDa regulador subunidad beta isoforma (PP2A, la subunidad B, B' isoforma beta) (PP2A, subunidad B, B56 isoforma beta) (PP2A, la subunidad B, PR61 beta isoforma a) (PP2A, Bsubunidad, R5 isoforma beta); (5504:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A fatasa 56 kDa regulador isoforma a subunidad delta (PP2A, subunidad B, B' delta isoforma a) (PP2A, subunidad B, B56 delta isoforma) (PP2A, subunidad B, PR61 delta isoforma) (PP2A, Bsubunidad, R5 delta isoforma); (5505:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 56 kDa regulador isoforma subunidad epsilon (PP2A, subunidad B, B' epsilon isoforma) (PP2A, Bsubunidad, B56 epsilon isoforma) (PP2A, subunidad B, PR61 epsilon isoforma) (PP2A, B subunidad, R5 isoforma épsilon); (5506:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 56 kDa regulador isoforma subunidad gamma (PP2A, subunidad B, B' gamma isoforma) (PP2A, subunidad B, B56 gamma isoforma) (PP2A, subunidad B, PR61 gamma isoforma) (PP2A, Bsubunidad, R5 gamma isoforma) (NY-REN-29 antígeno); (5507:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 65 kDa subunidad reguladora A beta isoforma (PP2A, subunidad A, PR65-beta isoforma) (PP2A, subunidad A, R1-beta isoforma); (5508:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 65 kDa subunidad reguladora Aalfa isoforma a (PP2A, subunidad A, PR65-isoforma Alfa) (PP2A, subunidad A, R1-isoforma alfa) (tumor Medium antígeno asociado 61 kDaproteína); (5509:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A 72/130 kDa regulatorysubunidad B (PP2A, subunidad B, B "-PR72/PR130) (PP2A, subunidad B, B72/B130 isoformas) (PP2A, subunidad B, PR72/PR130 isoformas) (PP2A, subunidad B, R3 isoforma); (5510:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A catalítica alfa isoforma subunidad (PP2A-alfa) (replicación de proteína C) (RP-C); (5511:) serina/treonina proteína fosfatasa 2A catalítica subunidad beta isoforma (PP2A-beta); (5512:) serina/treonina-proteína fosfatasa 2A subunidad reguladora B' (PP2A, subunidad B', PR53 isoforma) (fosfotirosilo activador de fosfatasa) (APC); (5513:) fosfatasa serina/treonina-proteína con manos EF 1 (PPEF-1) (Proteína fosfatasa con el dominio de unión a calcio EF) (PPEF) (serina/treonina fosfatasa de proteínas 7) (PP7); (5514:) Serina fosfatasa/treonina-proteína con las manos EF-2 (PPEF-2); (5515:) Serina-proteína cinasa ATM (ataxia telangiectasia mutada) (AT, mutado); (precursor albúmina 5516:) suero [Homo sapiens]; (5517:) paraoxonasa sérica/arilesterasa 1 (PON 1) (suero arildialquilfosfatasa 1) (A-esterasa 1) (esterasa aromática 1) (K-45); (5518:) suero/glucocorticoides quinasa regulada [Homo sapiens]; (5519:) serilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (5520:) (Proteína de dedo de zinc proteína 3 que contiene el dominio SET y MYND que contiene dominio MYND 1); (5521:) proteína SET que contiene el dominio 7 [Homo

sapiens]; (5522:) SH3 que contiene GRB2 proteína 2 (Endofilina-1) (Endofilina-A1) (SH3 proteína de dominio 2A) (EEN-B1); (5523:) proteína de unión a dominio de SH3 quinasa 1 (Proteína de 85 kDa Cbl-interactuante) (Src-familia humana de proteínas de unión a quinasa 1) (HSB-1) (Proteína de unión 3 a Cd2) (CD2BP3); (5524:) cadena corta/ramificada acilo-CoA deshidrogenasa [Homo sapiens]; (5525:) cadena corta/ramificada específica acilo-CoA deshidrogenasa, precursor mitocondrial (SBCAD) (2-metilo ramificado acilo-CoA deshidrogenasa de cadena) (2-MEBCAD) (2-metilbutirilo-coenzima A deshidrogenasa) (2-metilo-butirilo-CoA deshidrogenasa); (5526:) sialidasa 2 [Homo sapiens]; (5527:) sialidasa 3 [Homo sapiens]; (5528:) sialidasa 4 [Homo sapiens]; (5529:) sialidasa 1 precursor (sialidasa lisosomal) (N-acetilo-alfa-neuraminidasa 1) (hidrolasa de acetilneuraminilo) (G9sialidasa); (5530:) sialiltransferasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5531:) sialiltransferasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5532:) sialiltransferasa 6 isoforma a [Homo sapiens]; (5533:) sialiltransferasa 6 isoforma b [Homo sapiens]; (5534:) sialiltransferasa 6 isoforma c [Homo sapiens]; (5535:) sialiltransferasa 6 isoforma d [Homo sapiens]; (5536:) sialiltransferasa 6 isoforma e [Homo sapiens]; (5537:) sialiltransferasa 6 isoforma f [Homo sapiens]; (5538:) sialiltransferasa 6 isoforma g [Homo sapiens]; (5539:) sialiltransferasa 6 isoforma h [Homo sapiens]; (5540:) sialiltransferasa 6 isoforma a i [Homo sapiens]; (5541:) sialiltransferasa 6 isoforma j [Homo sapiens]; (5542:) receptor Sigma; (5543:) receptor Sigma1; (5544:) receptor Sigma2; (5545:) péptido señal de tipo peptidasa 2B isoforma 2 [Homo sapiens]; (5546:) péptido señal peptidasa similar a 2B isoforma 3 [Homo sapiens]; (5547:) señal de reconocimiento de la subunidad del receptor de partículas alfa (SR-alfa) (proteína alfa) (DP-alfa); (5548:) señal de reconocimiento de la subunidad del receptor de partículas beta (SR-beta) (Proteína APMCF1); (5549:) transductor de señales y activador de transcripción 1 (STAT1); (5550:) transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3); (5551:) transductor de señales y activador de transcripción 4 (STAT4); (5552:) molécula adaptadora de transducción de señal 2 (STAM-2); (5553:) molécula adaptadora de transducción de señal 1 [Homo sapiens]; (5554:) molécula adaptadora de transducción de señal 2 [Homo sapiens]; (5555:) Proteína de transducción de señal de la proteína CBL-C (SH3 vinculante CBL-C) (CBL-3) (Proteína de dedo anular 57); (5556:) molécula de activación linfocítica de señalización precursor (IPO-3) (CD150antígeno) (CDw150); (5557:) uracilo monofuncional selectivo de hebra única ADN glicosilasa; (5558:) Sirtunina 1 (SIRT1); (5559:) miosina esquelética cadena ligera quinasa [Homo sapiens]; (5560:) proteasa de la piel (SPI); (5561:) miembro de familia SLAM 5 precursor (molécula de activación linfocítica de señalización 5) (antígeno de diferenciación de leucocitos Cd84) (antígeno Cd84) (superficie celular antígeno Max.3) (Hly9-beta); (5562:) SLAM miembro de la familia 6 precursor (NK-TB-antígeno) (NTB-A) (NK activador receptor); (5563:) miembro de familia SLAM 7 precursor (células citotóxicas de activación de receptor Cd2) (CRACC) (proteína 19A) (CD2 subconjunto 1) (Ly9 novelo) (Proteína de membrana Foap-12) (CD319 antígeno); (5564:) proteína SLC27A1 [Homo sapiens]; (5565:) proteína SLC27A3 [Homo sapiens]; (5566:) ubiquitinación Smad factor regulador 1 (ubiquitina - proteína ligasa SMURF1) (Smad- específica E3 ubiquitina ligasa 1) (hSMURF1); (5567:) ubiquitinación Smad factor regulador 2 (ubiquitina - proteína ligasa SMURF2) (Smad específica E3 ubiquitina ligasa 2) (hSMURF2); (5568:) "citocina inducible pequeña A14 precursor (CCL14) (Quimiocina CC-1/CC-3) (HCC-1/HCC-3) (HCC-1 (1-74)) (NCC-2) [contiene: HCC-1 (3-74); HCC-1 (4-74); HCC-1 (9-74)]."; (5569:) pequeño citocinas inducibles A2 precursor [Homo sapiens]; (5570:) "citocinas inducibles pequeñas A5 precursor (CCL5) (proteína específica RANTES de células T) (SIS-delta) (proteína específica de célula T P228) (TCP228) [Contiene:) RANTES (3-68); RANTES (4-68)]."; (5571:) citocinas inducibles pequeñas precursor B10 [Homo sapiens]; (5572:) Pequeño modificador 4 precursor relacionadas con ubiquitina (SUMO-4) (Proteína de ubiquitina pequeña 4); (5573:) S-metilo-5-tioadenosina fosforilasa (5'-metilotioadenosinafosforilasa) (MTA fosforilasa) (MTAPasa); (5574:) homólogo plano precursor (SMO) (Proteína Gx); (5575:) SMT3 supresor de mif dos 3 homólogo 1 isoforma a precursor [Homo sapiens]; (5576:) SMT3 supresor de MIF dos 3 homólogo 1 isoforma b precursor [Homo sapiens]; (5577:) Sn1 específica diacilglicerol lipasa alfa (DGL-alfa) (regulador de dendrita derivado de célula madre neural); (5578:) Sn1 específica diacilglicerol lipasa beta (DGL-beta) (KCCR13L); (5579:) proteasa de veneno de serpiente [Homo sapiens]; (5580:) SNF relacionada-quinasa (relacionada con SNF1 serina/reonina quinasa de proteína); (5581:) sodio cotransportador de bicarbonato 3 (Sodium bicarbonato cotransporter 2) (Bicarbonato sódico cotransportador 2b) (Bicarbonato transportador) (familia de portador de soluto 4 miembro 7); (5582:) Cambio de hidrógeno de sodio (NHE); (5583:) hidrógeno de sodio cambio de isoforma-1 (NHE-1); (5584:) hidrógeno de sodio cambio de isoforma-3 (NHE-3); (5585:) intercambiador de sodio/calcio 1 precursor (Na⁺/Ca²⁺)-proteína de cambio 1); (5586:) intercambiador de sodio/calcio 2 precursor (Na⁺/Ca²⁺)- proteína 2 de cambio); (5587:) intercambiador de sodio/calcio 3 precursor (Na⁺/Ca²⁺)- proteína de cambio 3); (5588:) cotransportador de sodio/nucleósido 2 cotransporter (Na⁺/nucleósido 2) (transportador de nucleósidos acoplado de sodio 2) (transportador de nucleósido concentrativo 2) (CNT 2) (hCNT2) (cotransportador de nucleósido de sodio/purina) (SPNT); (5589:) transporte de sodio y potasio de precursor cadena ATPasa alfa-1 (bomba/sodio 1) (Na⁺/K⁺ ATPasa 1); (5590:) de sodio y potasio de transporte de precursor de cadena ATPasa alfa-2 (bomba de sodio/2) (Na⁺/K⁺ ATPasa 2); (5591:) transportador ATPasa de sodio y potasio alfa-3 de cadena (bomba/sodio 3) (Na⁺/K⁺ ATPasa 3) (Alfa (III)); (5592:) transportador ATPasa de sodio y potasio alfa 4 de la cadena (bomba/sodio 4) (Na⁺/K⁺ ATPasa 4); (5593:) transportador ATPasa de sodio y potasio de subunidad beta 1 (sodio/potasio ATPasa dependiente de beta 1 subunidad); (5594:) transportador ATPasa de sodio/potasio subunidad beta 2 (sodio/potasio ATPasa dependiente de beta 2 subunidad); (5595:) transportador ATPasa de sodio/potasio subunidad beta 3 (sodio/potasio ATPasa dependiente de beta 3 subunidad) (ATPB- 3) (CD298antígeno); (5596:) cotransportador de cloruro de sodio (NCC); (5597:) transportador de fosfato dependiente de sodio 1 (portador de soluto familia 20 miembro 1) (transportador de fosfato 1) (PIT-1) (mono gibón leucemivirus receptor 1) (GLVR-1) (virus de la leucemia receptor 1 homólogo); (5598:) Cotransportador de sodio-glucosa (SGLT); (5599:) con depleción de sodio glucosa cotransportador tipo 1

(SGLT1); (5600:) cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2); (5601:) ATPasa con depleción de sodio-potasio; (5602:) cotransportador de sodio-potasio-cloruro; (5603:) nucleotidasa soluble activado por calcio 1 (SCAN-1) (apirasa homólogo) (putativo NF-kappa-B-activación de la proteína 107) (MAPK putativo activador de PM09 proteína); (5604:) nucleotidasa activada por calcio soluble 1 [Homo sapiens]; (5605:) Familia portadora soluta 2 (transportador de glucosa facilitado), miembro 1 [Homo sapiens]; (5606:) familia portadora soluta 27 (transportador de ácidos grasos), miembro 2 [Homo sapiens]; (5607:) familia portadora soluta 7 (transportador de aminoácidos catiónicos, y+sistema), miembro 1 [Homo sapiens]; (5608:) familia de transportador soluta 7, miembro 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5609:) familia de transportador soluta 7, miembro 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5610:) receptor de somatostatina (SSTR); (5611:) receptor de somatostatina 1 (SSTR1); (5612:) receptor de somatostatina 2 (SSTR2); (5613:) receptor de somatostatina 3 (SSTR3); (5614:) receptor de somatostatina 5 (SSTR5); (5615:) receptor de somatostatina de tipo 1 (SS1R) (SRIF-2); (5616:) receptor de somatostatina tipo 2 (SS2R) (SRIF-1); (5617:) receptor de somatostatina tipo 3 (SS3R) (SSR-28); (5618:) receptor de somatostatina tipo 4 (SS4R); (5619:) receptor de somatostatina tipo 5 (SS5R); (5620:) Sorbitol deshidrogenasa (L-íditol 2-deshidrogenasa); (5621:) deshidrogenasa de sorbitol [Homo sapiens]; (5622:) precursor sortilina (neurotensina receptor 3) (NTR3) (NT3) (glicoproteína 95) (Gp95) (100 kDa del receptor de NT); (5623:) receptor que contiene sortilina que contiene LDLR clase A repeticiones preproteína [Homo sapiens] ; (5624:) Precursor del receptor relacionado con sortilina (receptor relacionado con clasificación de proteína que contiene repeticiones LDLR clase A) (SorLA) (SorLA-1) (receptor de lipoproteína de baja densidad relativa con repeticiones de unión a ligando 11) (LDLR relativa con repeticiones de unión a ligando 11) (LR11); (5625:) nexina de clasificación 1; (5626:) nexina de clasificación 2 (gen relacionado con transformación 9 proteína) (TRG-9); (5627:) factor de transcripción Sp1 [Homo sapiens]; (5628:) espectrina, alfa, eritrocítica 1 [Homo sapiens]; (5629:) spen homólogo, regulador transcripcional [Homo sapiens]; (5630:) esperma molécula de adhesión 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5631:) esperma molécula de adhesión 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5632:) sintasa espermidina (aminopropiltransferasa putrescina) (SPDSY); (5633:) sintasa espermidina [Homo sapiens]; (5634:) espermidina/espermina N1-acetiltransferasa (SSAT); (5635:) espermidina/espermina N1-acetiltransferasa [Homo sapiens]; (5636:) oxidasa espermina (polioxidasa de amina 1) (PAO-1) (PAOh1); (5637:) espermina sintasa [Homo sapiens]; (5638:) proteína asociada a quinasa fase S 1A isoforma a [Homo sapiens]; (5639:) S-fase quinasa asociada a la proteína 1A isoforma b [Homo sapiens]; (5640:) S-fase quinasa asociada a la proteína 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5641:) S-fase quinasa asociada a la proteína 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5642:) esfingomielina fosfodiesterasa (CE 3.1.4.12)- humana (fragmentos); (5643:) esfingomielina fosfodiesterasa [Homo sapiens]; (5644:) esfingomielina fosfodiesterasa 1, isoforma a lisosomal ácido 1 precursor [Homo sapiens]; (5645:) esfingomielina fosfodiesterasa 1, ácido lisosomal isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (5646:) esfingomielina fosfodiesterasa 3 (esfingomielinasa neutra 2) (esfingomielinasa neutra II) (nSMasa2) (nSMasa2); (5647:) esfingomielina fosfodiesterasa precursor (esfingomielinasa ácida) (aSMasa); (5648:) esfingosina-1-fosfato (S1P) Receptor; (5649:) esfingosina-1-fosfato Receptor 1 (S1P1); (5650:) esfingosina-1-fosfato receptor Edg-1 (esfingosina 1-fosfato receptor 1) (S1P1); (5651:) esfingosina 1-fosfato receptor Edg-3 (receptor S1P Edg-3) (diferenciación endotelial receptor acoplado a G-proteína 3) (esfingosina 1-fosfato receptor 3) (S1 P3); (5652:) esfingosina receptor 1-fosfato Edg-5 (receptor S1P Edg-5) (diferenciación endotelial acoplada a G-proteína receptor 5) (esfingosina receptor 1-fosfato 2) (S1 P2); (5653:) esfingosina receptor 1-fosfato Edg-6 (receptor S1P Edg-6) (diferenciación endotelial acoplada a G-proteína del receptor 6) (esfingosina receptor 1-fosfato 4) (S1 P4); (5654:) esfingosina receptor 1-fosfato Edg-8 (diferenciación endotelial esfingolípido receptor acoplado a G-proteína 8) (esfingosina 1-fosfato receptor 5) (S1 P5); (5655:) esfingosina 1-fosfato receptor GPR6 (receptor acoplado a G-proteína 6); (5656:) esfingosina quinasa 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5657:) esfingosina quinasa 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5658:) receptor esfingosilfosforilcolina (acoplado a G-proteína cáncer de ovario receptor 1) (OGR-1) (Receptor acoplado a G-proteína 68) (GPR12A); (5659:) bazo quinasa de tirosina (Syk); (5660:) escualeno sintasa; (5661:) escualeno sintetasa (SQS) (SS) (farnesilo-difosfato farnesiltransferasa) (FPP: FPP farnesiltransferasa); (5662:) proteína SQV-8 [Homo sapiens]; (5663:) homología Src-2-que contiene proteína tirosina fosfatasa-1 (SHP-1); (5664:) Src quinasa de tirosina (STK); (5665:) SRC/ABL quinasa; (5666:) SRP ARN 3'-enzima adenilante/PAP2 [Homo sapiens]; (5667:) SRR [Homo sapiens]; (5668:) ST3 beta -galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 5 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5669:) ST3 beta-galactósido alfa-2,3-sialiltransferasa 5 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5670:) ST8 alfa-N-acetilo-neuraminida alfa-2,8-sialiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (5671:) estabilina-1 precursor (FEEL-1 proteína)-1 (MS antígeno); (5672:) Estabilina-2 precursor (FEEL-2 proteína) (fasciclina EGF laminina tipo EGF y enlace que contiene el dominio scavenger receptor 1) (molécula de adhesión 2 FAS1 tipo EGF y X-enlace que contiene el dominio) (hialuronano receptor para la endocitosis) [Contiene:) 190 kDa formstabilina-2 (190 kDa del receptor de hialuronano para la endocitosis)]; (5673:) proteína de unión a STAM [Homo sapiens]; (Proteína (molécula asociada 5674:) STAM de unión con el dominio SH3 ofSTAM); (5675:) Staphylococcus aureus metionilo-ARNt sintetasa (SM); (5676:) Desaturasa estearoílo-CoA [Homo sapiens]; (5677:) estearoílo-CoA desaturasa 4 isoforma a [Homo sapiens]; (5678:) estearoílo-CoA desaturasa 4 isoforma b [Homo sapiens]; (5679:) esteroide deshidrogenasa homólogo [Homo sapiens]; (5680:) esteroide receptor de la hormona ERR1 (receptor relacionado con el estrógeno, alfa) (ERR-alfa) (estrógeno similar al receptor de 1); (5681:) esteroide receptor de la hormona ERR2 (receptor relacionado con el estrógeno, beta) (ERR-beta) (receptor de estrógeno 2) (ERR beta-2); (5682:) esteroide ARN del receptor del activador1 (Esteroido activador proteína ARN del receptor) (PAS); (5683:) esteroide sulfatasa [Homo sapiens]; (5684:) esteroide receptor x (SXR); (5685:) esteroide-5-alfa-reductasa 1 [Homo sapiens]; (5686:) factor esteroideogénico 1 (STF-1) (SF-1) (proteína de unión adrenal 4) (receptor de hormona esteroide Ad4BP) (Fushi factor de tarazu homólogo 1); (5687:) esteroil O-aciltransferasa (acilo-coenzima A:) colesterolaciltransferasa 1

[Homo sapiens]; (5688:) esteroles C5-desaturasa [Homo sapiens]; (5689:) precursor esterilo-sulfatasa [Homo sapiens]; (5690:) ácido neutralizador de estómago; (5691:) Enzima quimotriptica de estrato córneo (SCCE); (5692:) Enzima quimotriptica estrato córneo [Homo sapiens]; (5693:) Enzima quimotriptica de estrato córneo preproteína [Homo sapiens]; (5694:) Enzima quimotriptica de estrato córneo; (5695:) Enzima triptica de estrato córneo [Homo sapiens]; (5696:) proteína del retículo endoplasmático asociado a estrés 1 (SERP1); (5697:) receptor de la sustancia K (SKR) (Neuroquinina un receptor) (NK-2 receptor) (NK-2R) (taquiquinina receptor 2); (5698:) Sustancia P-receptor (SPR) (NK-1 receptor) (NK-1 R) (Taquiquinina receptor 1); (5699:) Unión del sustrato y la catálisis por el glutatión reductasa:) estructuras derivadas de enzima de sustrato refinado cristal 2 Resolución Angstroms; (5700:) convertasa de proproteína subtilisina (CE 3.4.21.-) humana homólogo; (5701:) deshidrogenasa de succinato, subunidad A, precursor flavoproteína [Homo sapiens]; (5702:) complejo succinato deshidrogenasa, subunidad B, azufre hierro (lp) [Homo sapiens]; (5703:) succinato deshidrogenasa, subunidad C isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (5704:) succinato complejo deshidrogenasa, subunidad C isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (5705:) succinato deshidrogenasa, subunidad C isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (5706:) succinato deshidrogenasa, subunidad C isoforma 4 precursor [Homo sapiens]; (5707:) succinato deshidrogenasa, precursor subunidad D [Homo sapiens]; (5708:) succinato subunidad flavoproteína deshidrogenasa; (5709:) Succinato receptor 1 (Receptor acoplado a G-proteína 91) (P2Ypurinoceptor 1); (5710:) succinato semideshidrogenasa aldehído, precursor mitocondrial (NAD (+)- dependiente succínico semideshidrogenasa aldehído); (5711:) succinato-CoA ligasa, formando ADP, subunidad beta [Homo sapiens]; (5712:) succinilo CoA: 3-oxoácido CoA transferasa precursor; (5713:) succinilo-CoA ligasa [formando ADP] de cadena beta, precursor mitocondrial (succinilo-CoA sintetasa, beta A cadena) (SCS-beta A) (ATP-especifico succinilo CoA sintetasa subunidad beta) (NY-REN-39antígeno); (5714:) succinilo-CoA: 3-cetoácido-coenzima A transferasa 1, precursor mitocondrial (tipo somático succinilo CoA: 3-oxoácido CoA-transferasa) (Scot-S); (5715:) succinilo-CoA: 3- cetoácido-coenzima A transferasa 2, precursor mitocondrial (Testis-especifico succinilo CoA: 3-oxoácido CoA-transferasa) (SCOT-t); (5716:) "sacarasa-isomaltasa, intestinal [Contiene:) Sacarasa; Isomaltasa]."; (5717:) sulfatasa; (5718:) sulfatasa modificando el factor 1 [Homo sapiens]; (5719:) sulfatasa modificando factor 2 isoforma a precursor [Homo sapiens]; (5720:) factor modificador de sulfatasa 2 isoforma b precursor [Homo sapiens]; (5721:) factor modificador de sulfatasa precursor 2 isoforma c [Homo sapiens]; (5722:) factor modificador de sulfatasa 2 isoforma d precursor [Homo sapiens]; (5723:) factor modificador de sulfatasa 1 precursor (C-alfa-formiglicina generadora de enzima 1); (5724:) factor modificador de sulfatasa 2 precursor (-alfa-formiglicina generadora C enzima 2); (5725:) sulfito oxidasa [Homo sapiens]; (5726:) sulfito oxidasa, precursor mitocondrial; (5727:) sulfonilurea receptor 1 (SUR1); (5728:) sulfotransferasa 1A1 (arilo sulfotransferasa 1) (Fenolsulfotransferasa 1) (fenol-sulfatación de fenol sulfotransferasa 1) (P-PST 1) (sulfotransferasa fenol termoresistente a la deformación) (Ts-PST) (HAST1/HAST2) (ST1A3); (5729:) sulfotransferasa familia, citosólica, 1A, de preferencia fenol, miembro 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5730:) sulfotransferasa familia, citosólica, 1A, de preferencia fenol, miembro 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5731:) sulfotransferasa familia, citosólica, 1A, miembro de preferencia fenol, 2 [Homo sapiens]; (5732:) sulfotransferasa familia, citosólica, 1A, miembro de fenol-prefiriendo, 3 [Homo sapiens]; (5733:) sulfotransferasa familia, citosólica, 1A, miembro de preferencia fenol, 4 [Homo sapiens]; (5734:) sulfotransfamilia FERASA, citosólica, 2A, miembro de preferencia de dehidroepiandrosterona, 1 [Homo sapiens]; (5735:) familia sulfotransferasa, citosólica, 2B, miembro 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5736:) familia sulfotransferasa, citosólica, 2B, miembro 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5737:) subunidad de enzima SUMO1 de activación 1 [Homo sapiens]; (5738:) subunidad de enzima SUMO1 de activación 1 [Homo sapiens]; (5739:) subunidad de enzima SUMO1 de activación 2 [Homo sapiens]; (5740:) subunidad de enzima SUMO1 de activación 2 [Homo sapiens]; (5741:) subunidad de enzima SUMO1 de activación 2 variante [Homo sapiens]; (5742:) enzima SUMO1 de activación E1 C subunidad [Homo sapiens]; (5743:) enzima SUMO1 de activación E1 N subunidad [Homo sapiens]; (5744:) SUMO-1-conjugación enzima UBC9 (SUMO-1-proteína ligasa) (enzima ubiquitina-conjugación E2 I) (ubiquitina-proteína ligasa I) (ubiquitina proteína portadora I) (Proteína portadora de ubiquitina 9) (p18); (5745:) superóxido dismutasa (SOD) mimético; (5746:) superóxido dismutasa [Cu-Zn]; (5747:) superóxido dismutasa 1 (SOD1); (5748:) superóxido dismutasa 1, soluble [Homo sapiens]; (5749:) supresor de variegación 3-9 homólogo 1 [Homo sapiens]; (5750:) SUR5 [Homo sapiens]; (5751:) survivina; (5752:) relacionado con SWI/SNF, matriz asociada, actina dependiente de cromatina regulador, subfamilia b, miembro 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5753:) Relacionado con SWI/SNF, matriz asociada, de cromatina regulador dependiente de actina, subfamilia b, miembro 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5754:) SWI/SNF relacionada asociada a matriz regulador dependiente de actina de cromatina a4 [Homo sapiens]; (5755:) SNF-SWI relacionada/regulador dependiente de actina asociada matriz de reparto de cromatina a5 [Homo sapiens]; (5756:) sinapsina I [Homo sapiens]; (5757:) sinapsina I isoforma a la [Homo sapiens]; (5758:) sinapsina I isoforma a Ib [Homo sapiens]; (5759:) Sinapsina-1 (Sinapsina I) (Proteína cerebral 4,1); (5760:) synaptotjanina 2 proteína de unión [Homo sapiens]; (5761:) sinucleína alfa proteína de interacción [Homo sapiens]; (5762:) sinucleína, gamma (proteína específica de cáncer de mama 1) [Homo sapiens]; (5763:) cadena delta del receptor de células T [Homo sapiens]; (5764:) taquiquinina receptor 1 isoforma larga [Homo sapiens]; (5765:) taquiquinina receptor 1 isoforma corta [Homo sapiens]; (5766:) proteína TAF2 [Homo sapiens]; (5767:) TAF9 ARN polimerasa II isoforma b [Homo sapiens]; (5768:) TAF9 ARN polimerasa II isoforma c [Homo sapiens]; (5769:) TAF9 ARN polimerasa II, TATA unión cuadro de proteína (TBP)-asociada factor, 32 kDa [Homo sapiens]; (5770:) talina 1 [Homo sapiens]; (5771:) quinasa unión TANK-1 [Homo sapiens]; (5772:) fosfatasa ácida resistente a tartrato 5 precursor [Homo sapiens]; (5773:) receptor de sabor de tipo 1 miembro 2 precursor (G-proteína receptor acoplado 70); (5774:) receptor de sabor de tipo 1 miembro receptor acoplado 2 precursor (G-proteína 71) (receptor del gusto dulce T1 R2); (5775:) receptor del gusto de tipo 1 miembro 3 precursor (receptor

de sabor dulce T1 R3); (5776:) receptor de sabor de tipo 2miembro 1 (T2R1) (familia de receptor de sabor Bmiembro 7) (TRB7); (5777:) receptor de sabor de tipo 2miembro 10 (T2R10) (familia de receptor de sabor Bmiembro 2) (TRB2); (5778:) receptor de sabor de tipo 2miembro 13 (T2R13) (familia de receptor de sabor Bmiembro 3) (TRB3); (5779:) receptor de sabor de tipo 2miembro 14 (T2R14) (familia de receptor de sabor Bmiembro 1) (TRb1); (5780:) receptor de sabor de tipo 2miembro 16 (T2R16); (5781:) receptor de sabor de tipo 2miembro 3 (T2R3); (5782:) receptor de sabor de tipo 2miembro 38 (T2R38) (T2R61) (PTC receptor de sabor amargo); (5783:) receptor de sabor de tipo 2miembro 39 (T2R39) (T2R57); (5784:) receptor de sabor de tipo 2miembro 4 (T2R4); (5785:) receptor de sabor de tipo 2miembro 40 (T2R40) (T2R58) (receptor acoplado a G-proteína 60); (5786:) receptor de sabor de tipo 2miembro 41 (T2R41) (T2R59); (5787:) receptor de sabor de tipo 2miembro 42 (T2R42) (T2R55); (5788:) receptor de sabor de tipo 2miembro 43 (T2R43) (T2R52); (5789:) receptor de sabor de tipo 2 miembro 44 (T2R44) (T2R53); (5790:) receptor de sabor de tipo 2miembro 45 (T2R45) (receptor acoplado a G-proteína 59); (5791:) receptor de sabor de tipo 2miembro 46 (T2R46) (T2R54); (5792:) receptor de sabor de tipo 2miembro 47 (T2R47); (5793:) receptor de sabor de tipo 2miembro 48 (T2R48); (5794:) receptor de sabor de tipo 2miembro 49 (T2R49) (T2R56); (5795:) receptor de sabor de tipo 2miembro 5 (T2R5); (5796:) receptor de sabor de tipo 2miembro 50 (T2R50) (T2R51); (5797:) receptor de sabor de tipo 2miembro 60 (T2R60) (T2R56); (5798:) receptor de sabor de tipo 2miembro 7 (T2R7) (familia de receptor de sabor Bmiembro 4) (TRB4); (5799:) receptor de sabor de tipo 2miembro 8 (T2R8) (familia de receptor de sabor Bmiembro 5) (TRB5); (5800:) receptor de sabor de tipo 2miembro 9(T2R9) (familia de receptor de sabor Bmiembro 6) (TRB6); (5801:) TBP asociado a factor 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (5802:) TBP asociado a factor 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (5803:) antígeno de células T precursor Cd7 (GP40) (antígeno de la leucemia de células T) (TP41) (Leu-9); (5804:) células T cadena alfa del receptor (clon A21) humana (fragmento); (5805:) cadena del receptor de células T alfa (MB11 a) precursor - humana (fragmento); (5806:) región de células T de la cadena alfa del receptor de C; (5807:) Precursor CTL-L17 de células T del receptor alfa región V de la cadena; (Precursor 5808:) de células T del receptor alfa región V de la cadena HPB-MLT; (Receptor alfa precursor de cadena región V PY14 5809:) de células T; (5810:) Región de células T de la cadena beta del receptor de C; (5811:) células T del receptor beta de región V de la cadena - humana (fragmento); (5812:) Precursor CTL-L17 de células T del receptor beta de región V de la cadena; (5813:) Receptor V región de la cadena beta de células T YT35 precursor; (5814:) células T gamma receptor región de la cadena C PT-gamma-media; (5815:) Receptor de células T de cadena V región PT-gamma precursor gamma-1/2; (5816:) receptor de células T Vb CdR3, portador PBL Vb 12a.sbt - humana (fragmento); (5817:) receptor de células T Vb CdR3, portador PBL Vb 12b.sbt - humana (fragmento); (5818:) receptor de células T Vb CdR3, portador PBL Vb 2.sbt - humana (fragmento); (5819:) receptor de células T Vb CdR3, portador PBL Vb 6.sbt - humana (fragmento); (5820:) receptor de células T Vb CdR3, portador PBL Vb 7.sbt - humana (fragmento); (5821:) receptor de células T Vb CdR3, portador Vb 17.sbt - humana (fragmento); (5822:) receptor de células T - Vb CdR3, CtR1 TCR Vb 12 CdR 3aa.sbt - humana (fragmento); (5823:) receptor de células T - Vb CdR3, CtR1 TCR Vb 3aas.sbt 7CDR - humana (fragmento); (5824:) receptor de células T Vb CdR3, CtR1 TCR VB8 CdR 3aas.sbt - humana (fragmento); (5825:) receptor de células T Vb CdR3, CTR2 TCR VB12 CdR 3aa.sbt - humana (fragmento); (5826:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb12b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5827:) receptor de células T - Vb CdR3, HAM1TCR VB14 3a.sbt CdR - humana (fragmento); (5828:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb5a CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5829:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb5b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5830:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb5C CdR 3aa.sbt - humana (fragmento); (5831:) receptor de células T - Vb CdR3, HAM1TCR Vb5d 3a.sbt CdR - humana (fragmento); (5832:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb6b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5833:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb7a CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5834:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb7b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5835:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb8a 3a.sbt CdR - humana (fragmento); (5836:) receptor de células T Vb CdR3, HAM1TCR Vb8b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5837:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb 19a.sbt - humana (fragmento); (5838:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR VB17 CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5839:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb19b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5840:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb6a CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5841:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb6b CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5842:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb8a CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5843:) receptor de células T Vb CdR3, HAM2TCR Vb8c CdR 3a.sbt - humana (fragmento); (5844:) receptor de células T de la cadena zeta de la isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (5845:) Cadena zeta del receptor de la isoforma 2 precursor de células T [Homo sapiens]; (5846:) Superficie de células T Cd3 glicoproteína precursor de cadena delta (cadena T3 delta receptor de células T); (Glicoproteína Cd3 precursor de cadena épsilon 5847:) superficie de células T (superficie de células T antígeno T3/Leu-4 de la cadena épsilon); (5848:) Superficie de células T Cd3 glicoproteína precursor de cadena gamma (T3 cadena gamma receptor de células T); (5849:) Superficie de células T Cd3 glicoproteína precursor de cadena zeta (receptor de células T cadena zeta T3) (antígeno Cd237); (5850:) células T, inmune regulador 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5851:) células T, regulador inmunológico 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5852:) TEA miembro de familia de dominio 3 [Homo sapiens]; (5853:) TEK quinasa de tirosina de receptor activador; (5854:) telomerasa; (5855:) activador de telomerasa; (5856:) telomerasa transcriptasa inversa (subunidad catalítica de la telomerasa) (hEST2) (Proteína asociada con la telomerasa 2) (TP2); (5857:) telomerasa transcriptasa inversa isoforma 1 [Homo sapiens]; (5858:) telomerasa transcriptasa inversa isoforma 2 [Homo sapiens]; (5859:) término de isoforma a deoxinucleotidiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (5860:) término de isoforma a deoxinucleotidiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (5861:) ECA testicular [Homo sapiens]; (5862:) testisina isoforma 1 [Homo sapiens]; (5863:) testisina isoforma 2 [Homo sapiens]; (5864:)

testisina isoforma 3 [Homo sapiens]; (5865:) testisina precursor (eosinófilos serina proteasa 1) (ESP-1); (5866:) Testis-específica de serina/treonina quinasa de proteína 1 (TSSK-1) (Testis-específica quinasa 1) (TSK-1) (serina/treonina quinasa de proteína 22A); (5867:) Testis-específica de serina/treonina quinasa de proteína 2 (TSSK-2) (quinasa 2 testis-específica) (TSK-2) (serina/treonina quinasa de proteína 22B) (DiGeorge proteína del síndrome de G); (5868:) Testis-específica de serina/treonina quinasa de proteína 3 (TSSK-3) (quinasa 3 Testis-específica) (TSK-3) (serina/treonina quinasa de proteína 22C); (5869:) Testis-específica de serina/treonina quinasa de proteína 4 (TSSK-4) (Testis-específica quinasa 4) (TSK-4) (serina/treonina quinasa de proteína 22E); (5870:) TGF-beta receptor de tipo precursor III (TGFR- 3) (Transformación de factor de crecimiento receptor beta III) (beta glicano); (5871:) TGF-beta receptor de tipo-1 precursor (TGF tipo receptor beta I) (TGFR-1) (tipo TGF-beta I receptor) (R4) (SkR4) serina/treonina quinasa de proteína receptor (activina similar al receptor de quinasa 5) (ALK-5); (5872:) TGF-beta tipo -2 receptor precursor (tipo receptor de TGF-beta II) (TGFR-2) (tipo TGF-beta receptor II) (Transformación de factor de crecimiento beta receptor de tipo II) (Tbeta R-II); (5873:) resolución de la estructura de la reducción dismutasa monomérica superóxida, RMN, 36 Estructuras; (5874:) oligopeptidasa thimet 1 [Homo sapiens]; (5875:) tioesterasa II [Homo sapiens]; (5876:) tiopurina S-metiltransferasa (tiopurina metiltransferasa); (5877:) tiopurina S-metiltransferasa [Homo sapiens]; (5878:) tiorredoxina [Homo sapiens]; (5879:) tiorredoxina proteína que contiene el dominio 2 (espermátida-específica tiorredoxina-1) (Sptrx-1); (5880:) tiorredoxina de proteína que contiene dominio-6 (proteína 2 de tipo tiorredoxina) (TXL-2); (5881:) peroxidasa tiorredoxina [Homo sapiens]; (5882:) tiorredoxina reductasa (TrxR); (5883:) tiorredoxina reductasa [Homo sapiens]; (5884:) tiorredoxina reductasa 1 [Homo sapiens]; (5885:) tiorredoxina reductasa 2 precursor [Homo sapiens]; (5886:) tiorredoxina -1 (Trx-1); (5887:) reductasa peróxido dependiente de tiorredoxina, precursor mitocondrial (peroxidoreductasa -3) (PRX III) (Proteína Antioxidante 1) (AOP-1) (Proteína MER5 homólogo) (HBC189); (5888:) sulfurtransferasa de tiosulfato [Homo sapiens]; (5889:) Tres primer exonucleasa de reparación 1 (3'-5'-exonucleasa TREX1) (DNasa III); (5890:) tres reparación primera exonucleasa 1 isoforma a [Homo sapiens]; (5891:) tres reparación primera exonucleasa 1 isoforma b [Homo sapiens]; (5892:) tres reparación primera exonucleasa 1 isoforma c [Homo sapiens]; (5893:) tres reparación primera exonucleasa 1 isoforma d [Homo sapiens]; (5894:) tres reparación primera exonucleasa 2 [Homo sapiens]; (5895:) "Treonina aspartasa 1 (Taspasa-1) [Contiene:) Treonina aspartasa subunidad alfa; treonina aspartasa subunidad beta]."; (5896:) treonina sintasa tipo 1 (bacteriana) [Homo sapiens]; (5897:) treonina sintasa 1 [Homo sapiens]; (5898:) treonina sintasa 1; (5899:) trombina; (5900:) receptor de trombina; (5901:) precursor trombomodulina (TM) (Fetomodulina) (antígeno Cd141); (5902:) receptor de trombomodulina; (5903:) trombopoyetina (TPO) Receptor; (5904:) receptor de trombopoyetina precursor (TPO-R) (Proteína mieloproliferativa leucemia) (C-MPL) (antígeno Cd110); (5905:) trombospondina -1 (TSP- 1); (5906:) tromboxano (TX) Síntesis; (5907:) tromboxano sintasa 1 (plaquetas, citocromo P450, familia 5, subfamilia A) isoforma a TXS-I [Homo sapiens]; (5908:) tromboxano sintasa 1 (plaquetas, citocromo P450, familia 5, subfamilia A) isoforma a TXS-II [Homo sapiens]; (5909:) tromboxano A2 (TXA2) Receptor; (5910:) tromboxano A2 receptor (TXA2-R) (prostanoides receptor TP); (5911:) timidina quinasa 1, soluble [Homo sapiens]; (5912:) tiroiditis midina quinasa 2 [Homo sapiens]; (5913:) timidina quinasa 2, mitocondrial [Homo sapiens]; (5914:) timidina quinasa 2, precursor mitocondrial (Mt-TK); (5915:) timidina quinasa, citosólica; (5916:) timidina fosforilasa (TP); (5917:) timidilato sintasa (TS); (5918:) timidilato sintetasa [Homo sapiens]; (glicosilasa 5919:) timina-ADN [Homo sapiens]; (5920:) receptor de hormona tiroidea (TR); (5921:) receptor de hormona tiroidea alfa (C- erbA-alfa) (c-erbA-1) (EAR7) (EAR7); (5922:) receptor de hormona tiroidea beta -1; (5923:) receptor de hormona tiroidea beta -2; (5924:) hormona tiroidea proteína asociada al receptor de proteína de hormona asociada al receptor 2 (tiroides complejo 240 kDa componente similar); (5925:) Complejo de hormona tiroidea proteína asociada al receptor 3 (proteína asociada hormona tiroidea receptor - 150 componente kDa) (Trap150); (5926:) proteína de hormona tiroidea asociada al receptor complejo 240 kDa componente (TraP240) (tiroides hormona asociada al receptor de proteína 1) (Vitamina D3 receptor proteína interactuante complejo componente DRIP250) (goteo 250) (cofactor 250 activador-reclutado kDa componente) (ARC250); (5927:) tiroides receptor de la hormona-Beta (Beta TR); (5928:) Peroxidasa tiroidea; (5929:) peroxidasa tiroidea [Homo sapiens]; (5930:) peroxidasa tiroidea isoforma a [Homo sapiens]; (5931:) peroxidasa tiroidea isoforma b [Homo sapiens]; (5932:) peroxidasa tiroidea isoforma c [Homo sapiens]; (5933:) peroxidasa tiroidea isoforma d [Homo sapiens]; (5934:) peroxidasa tiroidea isoforma e [Homo sapiens]; (5935:) precursor peroxidasa tiroidea (TPO); (5936:) proteína interacciona con el receptor de tiroides 12 (TRIP12); (5937:) tiotropina precursor del receptor (TSH-R) (tiroides estimulando la hormona receptor); (5938:) Hormona liberadora de tiotropina receptor (TRH); (5939:) hormona liberadora de tiotropina enzima degradante [Homo sapiens]; (5940:) tiotropina liberadora de receptor de la hormona (TRH-R) (Tiroliberina receptor); (5941:) Tie-1 quinasa de tirosina de receptor; (5942:) proteína TIGD5 [Homo sapiens]; (5943:) Tejido alfa- precursor L-fucosidasa (Alfa-L-fucosidasa I) (Alfa-L-fucósido fucohidrolasa); (Factor 5944:) tejido; (5945:) inhibidor de tejido de la metaloproteínasa 1 precursor [Homo sapiens]; (5946:) inhibidor tisular de la metaloproteínasa 2 precursor [Homo sapiens]; (Inhibidor de 5947:) tisular de la metaloproteínasa 3 precursor [Homo sapiens]; (Inhibidor de 5948:) tisular de la metaloproteínasa 4 precursor [Homo sapiens]; (5949:) tejido no específico del precursor de la fosfatasa alcalina [Homo sapiens]; (5950:) activador tisular del plasminógeno (tPA); (5951:) activador tisular del plasminógeno (t-PA) [Homo sapiens]; (5952:) "precursor activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) (tPA) (activador de t-plasminógeno) (alteplasa) (Retepalasa) [contiene: cadena de tipo tisular activador del plasminógeno A; cadena de tipo tisular plasminógeno activador B]."; (5953:) Titina (Conectina) (Rabdomiosarcoma antígeno MU-RMS-40.14); (5954:) proteína TLL1 [Homo sapiens]; (5955:) proteína TLL2 [Homo sapiens]; (5956:) T-linfocitos precursor Cd80 antígeno de activación (antígeno B7-1 Activación) (CTLA-4 contra-receptor B7.1) (B7) (BB1); (5957:) T-linfocitos precursor Cd86 antígeno de activación (Activación B7-

2antígeno) (CTLA-4 contra-receptor B7.2) (B70) (FUN-1) (BU63); (5958:) quinasa de proteína originada por célula asesina activada por T-linfoquinas (quinasa de proteína originada por célula T-LAK) (PDZ de unión a quinasa) (quinasa de proteína relacionada espermatogénesis) (SPK) (quinasa de proteína MAPKK) (Nori-3); (5959:) TNF factor de 2 (factor de necrosis tumoral de tipo proteína 2receptor asociado al receptor 3); (5960:) factor asociado a receptor TNF A6 (interleucina 1 transducción de señal) (Proteína de dedo anular 85); (5961:) factor asociado a receptor TNF 6 [Homo sapiens]; (5962:) TNF- α de la enzima convertidora [Homo sapiens]; (5963:) TNF- α de la enzima convertidora de precursor [Homo sapiens]; (5964:) Receptor de tipo toll (TLR); (5965:) Receptor Toll 1 precursor (Toll/interleucina -1 receptor proteína) (TILO) (CD281 antígeno); (5966:) Receptor Toll 10 precursor (antígeno Cd290); (5967:) Receptor Toll 2 precursor (Toll/interleucina 1 receptor proteína 4) (antígeno Cd282); (5968:) Receptor Toll 3 (TLR3); (5969:) Receptor Toll 3 precursor (antígeno Cd283); (5970:) Receptor Toll 4 (TLR4); (5971:) Receptor Toll 4 precursor (hToll) (antígeno Cd284); (5972:) receptor Toll 4 precursor [Homo sapiens]; (5973:) Receptor Toll 5 precursor (Toll/interleucina -1 receptor proteína 3); (6 precursor 5974:) Receptor Toll; (5975:) Receptor Toll 7 (TLR7); (7 precursor 5976:) Receptor Toll; (5977:) Receptor Toll 8 precursor (antígeno Cd288); (5978:) Receptor Toll 9 (TLR9); (5979:) Receptor Toll 9 precursor (antígeno Cd289); (5980:) topoisomerasa (ADN) III alfa [Homo sapiens]; (5981:) topoisomerasa (ADN) III beta [Homo sapiens]; (5982:) topoisomerasa I; (5983:) topoisomerasa II; (5984:) topoisomerasa IV; (5985:) proteína función relacionada con la topoisomerasa [Homo sapiens]; (5986:) TP53 inducida por la glucólisis y la apoptosis regulador [Homo sapiens]; (5987:) TPA:) proteasa específica de ubiquitina proteína 17 [Homo sapiens]; (5988:) TPA_exp:) citosólicA5'-(3'-) deoxiribonucleotidasa [Homo sapiens]; (5989:) proteína TPK1 [Homo sapiens]; (5990:) traza receptor amina-asociado 1 (Traza receptor amina 1) (Tar-1); (5991:) traza receptor amina-asociada 2 (Receptor acoplado a G-proteína 58); (5992:) traza asociada a receptor amina 3 (Receptor acoplado a G-proteína 57); (5993:) traza asociada amina receptor 5 (neurotransmisor putativos receptor); (5994:) traza asociada a amina receptor 6 (Traza de amina receptor 4) (Tar-4); (5995:) traza asociada a amina receptor 8 (TRAZA receptor amina 5) (TaR5) (G-proteína del receptor 102 acoplado); (5996:) traza asociada a amina receptor 9 (Traza receptor amina 3) (Tar-3); (5997:) TRAF6 regulada IKK activador1 beta Uev1A [Homo sapiens]; (5998:) Trans-2-enoílo-CoA reductasa, precursor mitocondrial (HsNrnf-1) (NRBF-1); (5999:) transacilasa [Homo sapiens]; (6000:) transaldolasa 1 [Homo sapiens]; (6001:) Transcription factor de elongación B (SIII), polipéptido 2 (18 kDa, elongina B) [Homo sapiens]; (6002:) Transcripción polipéptido factor de elongación B 2 (ARN polimerasa II factor de transcripción SIII subunidad B) (p18 SIII) (Elongina B) (EloB) (Elongina 18 kDa subunidad); (6003:) transcripción factor de elongación SPT4 (hSPT4) (sensitividad DRB - factor inductor de la subunidad pequeña) (DSIF subunidad pequeña) (p14 DSIF); (6004:) Transcripción factor de elongación SPT5 (hSPT5) (factor de subunidad grande inductor de sensibilidad DRB) (DSIF subunidad grande) (DSIF p160) (Tat-cotransactivador proteína 1) (Tat CT1 proteína); (6005:) factor de transcripción 1, hepático [Homo sapiens]; (6006:) factor de transcripción AP-2 alfa isoforma a [Homo sapiens]; (6007:) factor de transcripción AP-2 alfa isoforma b [Homo sapiens]; (6008:) factor de transcripción AP-2 alfa isoforma c [Homo sapiens]; (6009:) factor de transcripción AP-2 beta (activación de Promotor de unión beta proteína 2) [Homo sapiens]; (6010:) factor de transcripción AP-2 gamma [Homo sapiens]; (6011:) factor de transcripción proteína CP2 1 (represor CP2-relacionado transcripcional 1) (CRTR-1) (factor de transcripción LBP-9); (6012:) factor de transcripción LBP-1 b [Homo sapiens]; (6013:) factor de transcripción LBP-9 [Homo sapiens]; (6014:) factor de transcripción p65 (factor nuclear NF-kappa-B subunidad p65); (6015:) factor de transcripción como la proteína 4 isoforma alfa [Homo sapiens]; (6016:) factor de transcripción como la proteína 4 isoforma beta [Homo sapiens]; (6017:) factor de transcripción como la proteína 4 isoforma gamma [Homo sapiens]; (6018:) factor de iniciación de transcripción IIF subunidad alfa (TFIIF-alfa) (factor de iniciación de transcripción RAP74) (factor de transcripción general polipéptido IIF 1 74 kDa proteína de la subunidad); (6019:) factor de iniciación de transcripción de TFIID subunidad 1 (factor de iniciación de transcripción TFIID 250 kDa subunidad) (TAF (II)250) (TAFII250) (TAFII250) (TBP asociada a factor de 250 kDa) (P250) (ciclo celular gen 1 proteína); (6020:) represor transcripcional NF-X1 (factor de transcripción nuclear , Xbox vinculante, 1); (6021:) transferrina [Homo sapiens]; (6022:) receptor de transferrina (Tf-R); (6023:) transferrina proteína del receptor 1 (TfR1) (TR) (TfR) (TRFR) (antígeno Cd71) (T9) (p90); (6024:) transferrina proteína del receptor 2 (TfR2); (6025:) factor de crecimiento transformante - beta (TGF-beta); (6026:) factor de crecimiento transformante - beta 1 (TGF-beta 1); (6027:) factor de crecimiento transformante - beta 2 (TGF-beta 2); (6028:) factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa); (6029:) factor de crecimiento transformante, alfa [Homo sapiens]; (6030:) factor de crecimiento transformante, beta 1 [Homo sapiens]; (6031:) factor de crecimiento transformante, receptor beta II isoforma precursor [Homo sapiens]; (6032:) factor de crecimiento transformante, receptor beta II isoforma precursor b [Homo sapiens]; (6033:) factor de crecimiento transformante beta 3 (TGF-Beta 3) Receptor; (6034:) transglutaminasa (TGasa); (6035:) transglutaminasa 1 [Homo sapiens]; (6036:) transglutaminasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (6037:) transglutaminasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (6038:) transglutaminasa 3 precursor [Homo sapiens]; (6039:) Enzima K transglutaminasa; (6040:) receptor de potencial transitorio canal catiónico subfamilia miembro M 2 (receptor de canal largo potencial transitorio 2) (LTrpC2) (LTrpC2) (receptor de potencial transitorio de canal 7) (TrpC7) (que responden al estrógeno elemento asociado gen 1 de proteína); (6041:) transcetolasa (TK); (6042:) transcetolasa 1 [Homo sapiens]; (6043:) traducción represor NAT1 [Homo sapiens]; (6044:) transmembrana 4 miembro de la superfamilia 15 [Homo sapiens]; (Proteínasa 6045:) transmembrana aspártica Asp 1 [Homo sapiens]; (6046:) Proteínasa transmembrana aspártica Asp 2 [Homo sapiens]; (6047:) glicoproteína transmembrana NMB precursor (Transmembranaglicoproteína HGFIN); (6048:) proteasa transmembrana, serina 11 D [Homo sapiens]; (6049:) "transmembrana proteasa, serina 11 D precursor (tripsinaproteasa de vía respiratoria) [Contiene:) proteasa transmembrana, serina cadena 11 Dnon-catalítica;

transmembrana proteasa, serina 11 D cadena catalítica."; (6050:) proteasa transmembrana, serina 13 (mosaico de la serina proteasa) (tipo membrana mosaico de la proteasa serina); (6051:) proteasa transmembrana, serina 13 [Homo sapiens]; (6052:) "proteasa transmembrana, serina 9 (Poliserasa-1) (Poliserasa-I) (poliserina proteasa 1) [Contiene:) Serasa-1; Serasa-2; Serasa-3]."; (6053:) trehalasa [Homo sapiens]; (6054:) transcripción de tipo Trem 1 precursor de la proteína (TLT-1) (receptor de activación expresado en células mieloides de proteínas 1); (6055:) transcripción de tipo Trem 2 precursor de la proteína (TLT-2) (receptor de activación expresado en células mieloides proteína 2); (6056:) proteína TRIAD3 isoforma a [Homo sapiens]; (6057:) TRIAD3 isoforma a de proteína b [Homo sapiens]; (6058:) "subunidad de enzima trifuncional alfa, precursor mitocondrial (TP-alfa) (78 kDa proteína de unión a gastrina) [Incluye:) cadena larga enoílo-CoA hidratasa; cadena larga 3-hidroxiacilo-CoA deshidrogenasa]."; (6059:) subunidad trifuncional enzima beta, precursor mitocondrial (TP-beta) [Incluye:) 3-cetoacilo-CoA tiolasa (acetilo transferasa-CoAacilo) (Beta -cetotiolasa)]; (6060:) Receptor de activación expresado en las células mieloides 1 precursor (TREM-1) (receptor de activación expresado en monocitos 1); (6061:) Receptor de activación expresado en las células mieloides 2 precursor (receptor de activación expresado en monocitos 2) (TREM-2); (6062:) Activación de receptor expresado en células mieloides-1 (TREM-1) del receptor; (6063:) trimetilisina dioxigenasa, precursor mitocondrial (Epsilon-trimetilisina 2-oxoglutarato dioxigenasa) (dioxigenasa TML-alfa-cetoglutarato) (TML hidroxilasa) (TMLdioxigenasa) (TMLD); (6064:) hidroxilasa trimetilisina, epsilon [Homo sapiens]; (6065:) triosafosfato isomerasa (TIM) (triosafosfato isomerasa); (6066:) triosafosfato isomerasa 1 [Homo sapiens]; (6067:) tripeptidilo peptidasa II [Homo sapiens]; (Peptidasa 6068:) tripeptidilo II; (6069:) tripeptidilo peptidasa 2 (tripeptidilo peptidasa II) (TPP-II) (tripeptidilo aminopeptidasa); (6070:) tripeptidilo peptidasa I precursor [Homo sapiens]; (6071:) ARNt 5-metilaminometilo-2-tiouridilato metiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (6072:) ARNt isopentenilo transferasa [Homo sapiens]; (6073:) ARNt isopenteniltransferasa 1 [Homo sapiens]; (6074:) isopenteniltransferasa ARNt, precursor mitocondrial (Isopentenilo-difosfato : ARNt isopenteniltransferasa) (IPPtransferasa) (IPTasa) (IPPT) (hGRO1); (6075:) ARNt nucleotidilo transferasa, CCA-adición, isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (6076:) ARNt transferasa nucleotidilo, CCA-adición, isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (6077:) transglicosilasa ARNt-guanina [Homo sapiens]; (6078:) ARNt-nucleotidiltransferasa [Homo sapiens]; (6079:) ARNt-nucleotidiltransferasa 1, precursor mitocondrial (mitocondrial ARNt nucleotidilo transferasa, CCA-adición) (mt ARNt adeniloiltransferasa) (mt ARNt CCA-pirofosforilasa) (mt ARNtCCA-difosforilasa) (mt CCA-adición de enzima); (6080:) mercaptopiruvato truncado variante sulfurtransferasa [Homo sapiens]; (6081:) Tripanosoma cruzi tripanotiona reductasa; (6082:) tripsina; (6083:) triptasa; (6084:) triptasa beta; (6085:) precursor delta triptasa (Delta triptasa) (célula mástil mMCP-7) (triptasa-3) (HmMCP-3 triptasa III); (6086:) triptófano hidroxilasa 1 [Homo sapiens]; (6087:) triptofanilo-ARNt sintetasa isoforma a [Homo sapiens]; (6088:) triptofanilo-ARNt sintetasa isoforma b [Homo sapiens]; (6089:) proteína TTL3 [Homo sapiens]; (6090:) Tipo T de canal de calcio (CaV3.1 d) Bloqueador; (6091:) tubulina; (6092:) tubulina polimerasa; (6093:) tubulina tirosina ligasa [Homo sapiens]; (6094:) Tumor Necrosis ligando inductor de apoptosis receptor 1 (TRAIL-R1); (6095:) Tumor Necrosis ligando inductor de apoptosis Receptor 2 (TRAIL-R2); (6096:) Factor de necrosis tumoral (TNF) liberación; (6097:) factor de necrosis tumoral alfa [Homo sapiens]; (6098:) "factor de necrosis tumoral ligando miembro de la superfamilia 11 (Receptor activador del factor nuclear kappa B ligando) (RANKL) (citocina inducida por activación relacionada con TNF) (TRANCE) (ligando de osteoprotegerina) (OPGL) (osteoclastos factor de diferenciación) (ODF) (antígeno Cd254) [Contiene:) factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia de ligando 11, forma de membrana; necrosis miembro de tumor de ligando del factor superfamilia 11, forma soluble."; (6099:) Superfamilia de factor tumoral de necrosis ligando, miembro 11 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6100:) Superfamilia de factor de necrosis tumoral ligando, miembro 11 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6101:) Factor de Necrosis Tumoral Receptor 1 (TNFR1); (6102:) tumor receptor del factor de necrosis 1 precursor [Homo sapiens]; (6103:) Tumor precursor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 10A (receptor de muerte 4) (relacionado con TNF inductor de apoptosis receptor 1 ligando) (receptor TRAIL 1) (TRAIL-R1) (antígeno Cd261); (6104:) miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral 10B precursor (receptor de muerte 5) (relacionado con TNF inductor de apoptosis receptor 2 ligando) (receptor TRAIL 2) (TRAIL-R2) (antígeno Cd262); (6105:) factor de necrosis tumoral receptor superfamilia precursor miembro de 10C (receptor Decoy 1) (DcR1) (receptor Decoy de TRAIL sin dominio de muerte) (relacionado con TNF inductor de apoptosis ligando del receptor 3) (receptor TRAIL 3) (TRAIL-R3) (receptor de TRAIL sin un dominio intracelular) (inhibidor de linfocitos de TRAIL) (Antagonista señuelo receptor (antígeno Cd263 TRAIL/Apo-2L)); (6106:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 10D precursor (señuelo receptor 2) (DcR2) (ligando receptor inductor de apoptosis relacionado con TNF 4) (receptor TRAIL 4) (TRAIL-R4) (receptor de TRAIL con dominio de muerte truncado) (CD264 antígeno); (6107:) Tumor receptor superfamilia precursor miembro 11A factor de necrosis (receptor del activador de NF-KB) (osteoclastos diferenciación de factor receptor) (ODFR) (antígeno Cd265); (6108:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 11 precursor b (osteoprotegerina) (factor inhibidor de la osteoclastogénesis); (6109:) Tumor receptor del factor de necrosis miembro de la superfamilia 12A precursor (factor de crecimiento fibroblástico-inducible proteína inmediata de respuesta temprana 14) (FGF-inducible 14) (receptor de ajuste) (Ajuste R) (CD266antígeno); (6110:) factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia del receptor 13B (transmembrana activada e interacto CAML) (antígeno Cd267); (6111:) Tumor receptor miembro de la superfamilia del factor de necrosis 13C (células B de activación del receptor del factor) (receptor BAFF) (BAFF-R) (BLyS receptor 3) (antígeno Cd268); (6112:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 14 precursor (virus de herpes mediador de la entrada A) (factor de necrosis tumoral de tipo receptor 2) (TR2); (6113:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 16 precursor (receptor del factor de menor afinidad de crecimiento nervioso) (receptor de NGF) (gp80-LNGFR) (ICD p75) (receptor de afinidad baja

neurotrofina p75) (CD271 antígeno); (6114:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 17 (Proteína de maduración de células B) (antígeno Cd269); (6115:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 18 precursor (inducido por glucocorticoides proteína relacionada con TNFR) (activación-inducible TNFR receptor de familia); (6116:) Tumor receptor del factor de necrosis miembro de la superfamilia 19 precursor (La toxicidad y la JNK inductor) (comercial); (6117:) Tumor miembro receptor de la superfamilia del factor de necrosis 19L precursor (receptor expresado en los tejidos linfoides); (6118:) "precursor miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral 1A (p60) (TNF-R1) (TNF-RI) (TNFR-I) (p55) (antígeno Cd120a) [Contiene: factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia de receptor 1A, forma de membrana; factor de necrosis tumoral-proteína de unión 1 (TBPI)]."; (6119:) "receptor del factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia 1 B factor de precursor (Tumor necrosis receptor 2) (TNF-R2) (Tumor necrosis factor receptor tipo II) (p75) (p80 del receptor de TNF- α) (antígeno Cd120b) (etanercept) [Contiene:) factor de necrosis tumoral receptor superfamilia miembro 1 b, forma de membrana; necrosis tumoral proteína de unión al factor -2 (TBP2) (TBP-2)]."; (6120:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 21 precursor (receptor de muerte relacionada con TNFR-6) (receptor de muerte 6); (6121:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 25 precursor (WSL-1 de proteína) (receptor mediado por apoptosis DR3) (receptor mediado por apoptosis TRAMP) (dominio de muerte del receptor 3) (WSLproteína) (Apoptosis inductor de AIR receptor) (Apo-3) (receptor de la muerte asociada a linfocitos) (manteca de cerdo); (6122:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 27 (ectodisplasia-A2 X-enlazada receptor) (receptor EDA-A2); (6123:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 3 precursor (linfotóxina-beta receptor) (factor de necrosis proteína relacionada receptor 2-Tumor) (factor de necrosis tumoral receptor C); (6124:) Tumor superfamilia de receptor es del factor de necrosis miembro 4 precursor (OX40L receptor) (antígeno ACT35) (TAX glicoproteína activada transcripcionalmente 1 receptor) (antígeno Cd134); (6125:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 5 precursor (receptor Cd40L) (antígeno de superficie de células B Cd40) (CDw40) (BP50); (6126:) Tumor miembro de la superfamilia del receptor de factor de necrosis 6 precursor (receptor FASLG) (Apoptosis mediada de antígeno de superficie de FAS) (Apo-1 antígeno) (antígeno Cd95); (6127:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia precursor miembro 6B (receptor señuelo para el ligando Fas) (receptor señuelo 3) (DcR3) (M68); (6128:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 7 precursor (receptor Cd27L) (antígeno de activación de células T Cd27) (T14); (6129:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 8 precursor (receptor Cd30L) (Activación de Linfocitos antígeno Cd30) (KI-1 antígeno); (6130:) Tumor receptor del factor de necrosis superfamilia miembro 9 precursor (41BB receptor de ligando) (antígeno de células T 4-1 BB homólogo) (antígeno de células T ILA) (antígeno Cd137) (CDw137); (6131:) factor de necrosis tumoral receptor superfamilia precursor miembro EDAR (ectodisplasia anhidrótica receptor 1) (ectodisplasia-A receptor) (receptor EDA-A1) (ectodérmica receptor displasia) (homólogo); (Superfamilia de receptor es del factor de necrosis 6132:) tumor, miembro 6 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (6133:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6 isoforma 2 precursor [Homo sapiens]; (6134:) Receptor del factor de necrosis tumoral superfamilia, miembro 6 isoforma 3 precursor [Homo sapiens]; (6135:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6 isoforma 4 precursor [Homo sapiens]; (6136:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6 isoforma 5 precursor [Homo sapiens]; (6137:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6 isoforma 6 precursor [Homo sapiens]; (6138:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 6 isoforma a 7 precursor [Homo sapiens]; (6139:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 8 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (6140:) Superfamilia de receptor del factor de necrosis tumoral, miembro 8 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6141:) factor de necrosis tumoral, alfa inducida por la proteína 8 isoforma a [Homo sapiens]; (6142:) factor de necrosis tumoral, alfa inducida por la proteína 8 isoforma b [Homo sapiens]; (6143:) factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) Síntesis; (6144:) factor de necrosis tumoral-alfa de la enzima conversora (TACE); (6145:) proteína p53 tumor [Homo sapiens]; (6146:) Estroma tumor y activado DLM proteína de macrófagos 1 [Homo sapiens]; (6147:) Tumor gen de susceptibilidad proteína 101; (6148:) "asociada al tumor hidroquinona oxidasa (tNOX) (antígeno carcinoma ovárico citosólico 1) (antígeno APK1) [Incluye:) hidroquinona [NADH]oxidasa; proteína de oxidorreductasa disulfuro tiol]."; (6149:) célula tumoral de supervivencia fosfatasa-1 (TCSP-1); (6150:) TX proteasa precursor [Homo sapiens]; (6151:) proteasa TY [Homo sapiens]; (6152:) Tipo II inositol-3,4-bisfosfato 4-fosfatasa (Inositolpolifosfato tipo 4-fosfatasa II); (6153:) Tipo 1 de la angiotensina II receptor (AT1) (AT1AR) (AT1 BR); (6154:) Tipo 2 del receptor de angiotensina II (AT2); (6155:) tirosinasa; (6156:) precursor tirosinasa (Monofenol monooxigenasa) (antígeno de rechazo tumoral AB) (SK29-AB) (LB24-AB); (6157:) precursor tirosinasa [Homo sapiens]; (6158:) tirosina 3/triptófano 5-monooxigenase proteína de activación, polipéptido theta [Homo sapiens]; (6159:) tirosina 3/triptófano 5-monooxigenase proteína de activación, polipéptido zeta [Homo sapiens]; (6160:) Tirosina 3-monooxigenasa (tirosina 3-hidroxilasa) (TH); (6161:) tirosina hidroxilasa isoforma a [Homo sapiens]; (6162:) tirosina hidroxilasa isoforma b [Homo sapiens]; (6163:) tirosina hidroxilasa isoforma c [Homo sapiens]; (6164:) quinasa de tirosina; (6165:) quinasa de tirosina de proteína 6 (tumor de mama quinasa) (tirosina-quinasa de proteína BRK); (6166:) tirosina receptor de la quinasa de proteína Tie-1 precursor; (6167:) tirosina-proteína precursor a TYRO3 receptor quinasa (tirosina-proteína quinasa RSE) (quinasa de tirosina de proteína SKY) (quinasa de tirosina de proteína DTK) (quinasa de proteína de tirosina BYK); (6168:) quinasa de tirosina de receptor de proteína precursor UFO (oncogén AXL); (Precursor quinasa RYK 6169:) tirosina-proteína; (6170:) tirosina-proteína del receptor quinasa transmembrana precursor ROR1 (quinasa de tirosina neurotrófica, receptor relacionado 1); (6171:) tirosina-proteína del receptor quinasa transmembrana precursor ROR2 (quinasa de tirosina neurotrófica, receptor relacionado 2); (6172:) quinasa de tirosina de proteína 7 precursor (colon carcinoma quinasa 4) (CCK-4); (6173:) tirosina-proteína fosfatasa de tipo

no receptor 11 (proteína-tirosinfosfatasa 2C) (PTP-2C) (PTP-1 D) (SH-PTP3) (SH-PTP2) (SHP-2) (ShP2); (6174:) tirosilo-ADN de la fosfodiesterasa 1 (fosfodiesterasa Tyr-ADN 1); (6175:) tirosilo-ADN fosfodiesterasa 1 [Homo sapiens]; (6176:) tirosilo proteína sulfotransferasa 1 [Homo sapiens]; (6177:) tirosilo proteína sulfotransferasa -1 [Homo sapiens]; (6178:) tirosilo proteína sulfotransferasa -2 [Homo sapiens]; (6179:) "tirosilo proteína sulfotransferasa -2; TPST-2 [Homo sapiens]."; (6180:) tirosilo-ARNt sintetasa [Homo sapiens]; (6181:) UBA2 [Homo sapiens]; (6182:) Uba3 [Homo sapiens]; (6183:) UBC13/UEV-interactuante proteína de dedo anular [Homo sapiens]; (6184:) Ubc6p homólogo [Homo sapiens]; (6185:) UbcH5B; (6186:) Ubch5c; (6187:) UbcM2 [Homo sapiens]; (6188:) UBE1C [Homo sapiens]; (6189:) proteína UBE1L [Homo sapiens]; (6190:) proteína UBE1L2 [Homo sapiens]; (6191:) UBE21 [Homo sapiens]; (6192:) UBE2B [Homo sapiens]; (6193:) UBE2C [Homo sapiens]; (6194:) UBE2D3 [Homo sapiens]; (6195:) proteína UBE2G1 [Homo sapiens]; (6196:) proteína UBE2H [Homo sapiens]; (6197:) proteína UBE2I [Homo sapiens]; (6198:) UBE2L3 [Homo sapiens]; (6199:) UBE2L6 [Homo sapiens]; (6200:) proteína UBE2O [Homo sapiens]; (6201:) UBE2Q [Homo sapiens]; (6202:) proteína UBE2Q1 [Homo sapiens]; (6203:) proteína UBE2Q2 [Homo sapiens]; (6204:) UBE2R2 [Homo sapiens]; (6205:) proteína UBE2S [Homo sapiens]; (6206:) proteína UBE2V1 [Homo sapiens]; (6207:) UBE2V2 [Homo sapiens]; (6208:) proteína UBE2W [Homo sapiens]; (6209:) proteína UBE2Z [Homo sapiens]; (6210:) ubenimex (bestatina) B enzima (EC3.4.11.-) aminopeptidasa sensible a (fragmentos) humanos; (6211:) ubiquinol-citocromo-c reductasa (EC 1.10.2.2) citocromo b - mitocondrion humana; (6212:) enzima activadora de ubiquitina [Homo sapiens]; (6213:) enzima activadora de ubiquitina E1 [Homo sapiens]; (6214:) proteína asociada ubiquitina 2 [Homo sapiens]; (6215:) precursor b ubiquitina [Homo sapiens]; (6216:) ubiquitina carboxilo esterasa terminal L1 (ubiquitina tioesterasa) [Homo sapiens]; (6217:) ubiquitina esterasa carboxilo-terminal L3 [Homo sapiens]; (6218:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 1 (ubiquitina tioesterasa 1) (ubiquitina específica procesamiento de proteasa 1) (enzima deubiquitinante1) (Hubp); (6219:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 10 (ubiquitina tioesterasa 10) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 10) (enzima deubiquitinante 10); (6220:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 11 (ubiquitina tioesterasa 11) (ubiquitina-especifico de procesamiento de la proteasa 11) (enzima deubiquitinante 11); (6221:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 12 (ubiquitina tioesterasa 12) (ubiquitina-especifica procesamiento de la proteasa 12) (enzima deubiquitinante 12) (enzima hidrolizante de ubiquitina 1); (6222:) ubiquitina hidrolasa carboxilo término de 13 (ubiquitina tioesterasa 13) (ubiquitina-especifica de procesamiento de la proteasa 13) (enzima deubiquitinante 13) (isopeptidasa T-3) (ISOT-3); (6223:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 14 (ubiquitina tioesterasa 14) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 14) (enzima deubiquitinante 14); (6224:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa 15 (ubiquitina tioesterasa 15) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 15) (enzima deubiquitinante 15) (Unph-2) (UnpH4); (6225:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 16 (ubiquitina tioesterasa 16) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 16) (enzima deubiquitinante 16) (proteasa de ubiquitina de procesamiento UBP-M); (6226:) ubiquitina hidrolasa carboxilo término de la proteína 17 (Ubiquitintioesterasa 17) (ubiquitina-especifica de procesamiento de proteasa17) (enzima deubiquitinante 17); (6227:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 19 (ubiquitina tioesterasa 19) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 19) (enzima deubiquitinante 19) (Proteína que contiene el dominio de dedo de zinc MYND 9); (6228:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 2 (ubiquitina tioesterasa 2) (especifico de procesamiento de ubiquitina proteasa 2) (enzima2 deubiquitinante) (proteasa 41 kDa ubiquitina específica); (6229:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 20 (ubiquitina tioesterasa 20) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 20) (Enzima deubiquitinante20); (6230:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 21 (ubiquitina tioesterasa 21) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 21) (Enzima deubiquitinante21) (proteasa-NEDD8 específica); (6231:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 22 (ubiquitina tioesterasa 22) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 22) (Enzima deubiquitinante22); (6232:) ubiquitina proteasa hidrolasa carboxilo-terminal 24 (ubiquitina tioesterasa 24) (ubiquitina-especifica de procesamiento de 24) (enzima deubiquitinante 24); (6233:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 25 (ubiquitina tioesterasa 25) (procesamiento de proteasa ubiquitina-especifica 25) (Enzima deubiquitinante25) (USP en el cromosoma 21); (6234:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 26 (ubiquitina tioesterasa 26) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 26) (enzima deubiquitinante 26); (6235:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 28 (ubiquitina tioesterasa 28) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 28) (Enzima deubiquitinante28); (6236:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 29 (ubiquitina tioesterasa 29) (especifico de procesamiento de ubiquitina proteasa 29) (Enzima deubiquitinante29); (6237:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 3 (ubiquitina tioesterasa 3) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 3) (enzima deubiquitinante 3); (6238:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 30 (ubiquitina tioesterasa 30) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 30) (enzima deubiquitinante 30); (6239:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 31 (ubiquitina tioesterasa 31) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 31) (enzima deubiquitinante 31); (6240:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 32 (ubiquitina tioesterasa 32) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 32) (enzima deubiquitinante 32) (NY-REN-60 antígeno); (6241:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 33 (ubiquitina tioesterasa 33) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 33) (enzima deubiquitinante 33) (VHL-interactuante enzima deubiquitinante 1); (6242:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 34 (ubiquitina tioesterasa 34) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 34) (enzima deubiquitinante 34); (6243:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 35 (ubiquitina tioesterasa 35) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 35) (enzima deubiquitinante 35); (6244:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 36 (ubiquitina tioesterasa 36) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 36) (enzima deubiquitinante 36); (6245:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 37 (ubiquitina tioesterasa 37) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 37) (enzima deubiquitinante 37); (6246:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 38 (ubiquitina tioesterasa 38) (proteasa específica de ubiquitina de

procesamiento 38) (enzima deubiquitinante 38) (HP43.8KD); (6247:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 4 (ubiquitina tioesterasa 4) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 4) (enzima deubiquitinante 4) (homólogo de proteína nuclear ubicua); (6248:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 40 (ubiquitina proteasa tioesterasa 40) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 40) (enzima deubiquitinante 40); (6249:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 42 (ubiquitina tioesterasa 42) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 42) (enzima deubiquitinante 42); (6250:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 43 (ubiquitina tioesterasa 43) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 43) (enzima deubiquitinante 43); (6251:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 44 (ubiquitina tioesterasa 44) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 44) (enzima deubiquitinante 44); (6252:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 46 (ubiquitina tioesterasa 46) (proteasa de procesamiento específica ubiquitina 46) (enzima deubiquitinante 46); (6253:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 47 (ubiquitina tioesterasa 47) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 47) (enzima deubiquitinante 47); (6254:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 48 (ubiquitina tioesterasa 48) (proteasa de procesamiento específica ubiquitina 48) (enzima deubiquitinante 48); (6255:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 49 (ubiquitina tioesterasa 49) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 49) (enzima deubiquitinante 49); (6256:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 5 (ubiquitina tioesterasa 5) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 5) (enzima deubiquitinante5) (isopeptidasa T); (6257:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 51 (ubiquitina tioesterasa 51) (proteasa de procesamiento específica ubiquitina 51) (enzima deubiquitinante 51); (6258:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 6 (ubiquitina tioesterasa 6) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 6) (enzima deubiquitinante6) (Proto-oncogen TRE-2); (6259:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 7 (ubiquitina tioesterasa 7) (proteasa específica de ubiquitina de procesamiento 7) (enzima7 deubiquitinante) (virus de herpes asociado a la proteasa específica de ubiquitina); (6260:) ubiquitina hidrolasa carboxilo-terminal 8 (Ubiquitina tioesterasa proteasa 8) (ubiquitina-específica de procesamiento 8) (enzima deubiquitinante8) (hUBPy); (6261:) ubiquitina carboxilo término de BAP1 hidrolasa ((Proteína cerebral BRCA1-asociada Proteína 1) 6); (6262:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa CYLD isoforma 1 [Homo sapiens]; (6263:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa CYLD isoforma 2 [Homo sapiens]; (6264:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa isozima L1 (UCH-L1) (ubiquitina tioesterasa L1) (neurona proteína citoplasmática 9,5) (PGP9,5) (PGP9,5); (6265:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa isoenzima L3 (UCH- L3) (ubiquitina tioesterasa L3); (6266:) ubiquitina carboxilo-terminal hidrolasa isoenzima L5 (UCH-L5) (ubiquitina tioesterasa L5) (Ubiquitina C-término hidrolasa UCH37); (6267:) ubiquitina proteína portadora [Homo sapiens]; (6268:) ubiquitina E2 proteína portadora - humana; (6269:) proteína portadora de ubiquitina; (6270:) ubiquitina enzima de conjugación - humana (fragmento); (6271:) enzima de conjugación de ubiquitina [Homo sapiens]; (6272:) enzima de conjugación de ubiquitina 12 [Homo sapiens]; (6273:) enzima de conjugación de ubiquitina 6 [Homo sapiens]; (6274:) enzima de conjugación de ubiquitina 7 interacción de proteínas 5 isoforma a variante [Homo sapiens]; (6275:) enzima de conjugación de ubiquitina 7 interacción de proteínas 5 isoforma b variante [Homo sapiens]; (6276:) enzima de conjugación de ubiquitina 9 [Homo sapiens]; (6277:) enzima de conjugación de ubiquitina 9; (6278:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 [Homo sapiens]; (6279:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6280:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6281:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J2 isoforma 3 [Homo sapiens]; (6282:) de conjugación de ubiquitina enzima G2 [Homo sapiens]; (6283:) ubiquitina de conjugación de homólogo de enzima; (6284:) enzima de conjugación de ubiquitina ; (6285:) ubiquitina hidrolasa C-término UCH37 [Homo sapiens]; (6286:) enzima hidrolizante de ubiquitina 1 [Homo sapiens]; (6287:) enzima hidrolizante de ubiquitina I [Homo sapiens]; (6288:) isopeptidasa ubiquitina T [Homo sapiens]; (6289:) ubiquitina ligasa ; (6290:) ubiquitina ligasa E3A isoforma 1 [Homo sapiens]; (6291:) ubiquitina LNX ligasa (Numb-proteína de unión 1) (Ligando de proteína insensible X 1); (6292:) ubiquitina DZIP3 proteína ligasa (Proteína 3 DAZ-interactuante) (de unión a ARN de la ubiquitina ligasa de 138 kDa) (hRUL138); (6293:) ubiquitina proteína ligasa RING2 (anillo de dedo de proteína 2) (proteína de dedo anular 1 B) (anillo 1B) (Proteína de dedo anular BAP-1) (Proteína DinG) (Proteína huntingtina-interactuante 2-proteína de interacción 3) (HIP2- interactuar proteína 3); (6294:) ligasa de ubiquitina SIAH1 (siete en homólogo absentia 1) (Siah-1) (Siah-1a); (6295:) ligasa de ubiquitina SIAH2 (siete en homólogo absentia 2) (Siah-2) (hSiaH2); (6296:) ubiquitina proteasa de procesamiento [Homo sapiens]; (6297:) proteína ubiquitina ligasa E3A isoforma 1 [Homo sapiens]; (6298:) proteína ubiquitina ligasa E3A isoforma 2 [Homo sapiens]; (6299:) proteína ubiquitina ligasa E3A isoforma 3 [Homo sapiens]; (6300:) proteína ubiquitina ligasa E3B [Homo sapiens]; (6301:) proteína ubiquitina ligasa E3C [Homo sapiens]; (6302:) proteína ubiquitina ligasa Praja1 (Proteína de dedo anular 70); (6303:) ubiquitina proteasa específica 1 [Homo sapiens]; (6304:) ubiquitina proteasa específica 11 [Homo sapiens]; (6305:) proteasa específica de ubiquitina 14 isoforma a [Homo sapiens]; (6306:) proteasa específica a ubiquitina 14 isoforma b [Homo sapiens]; (6307:) proteasa específica a ubiquitina 15 [Homo sapiens]; (6308:) proteasa específica de ubiquitina 16 isoforma a [Homo sapiens]; (6309:) proteasa específica de ubiquitina 16 isoforma b [Homo sapiens]; (6310:) proteasa específica de ubiquitina 2 isoforma b [Homo sapiens]; (6311:) proteasa específica a ubiquitina 20 [Homo sapiens]; (6312:) proteasa específica a ubiquitina 25 [Homo sapiens]; (6313:) proteasa específica a ubiquitina 28 [Homo sapiens]; (6314:) proteasa específica a ubiquitina 29 [Homo sapiens]; (6315:) proteasa específica a ubiquitina 2b [Homo sapiens]; (6316:) proteasa específica a ubiquitina 31 [Homo sapiens]; (6317:) proteasa específica a ubiquitina 33 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6318:) proteasa específica a ubiquitina 33 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6319:) proteasa específica a ubiquitina 33 isoforma 3 [Homo sapiens]; (6320:) proteasa específica a ubiquitina 36 [Homo sapiens]; (6321:) proteasa específica a ubiquitina 42 [Homo sapiens]; (6322:) proteasa específica a ubiquitina 48 [Homo sapiens]; (6323:) proteasa específica a ubiquitina 48 isoforma a [Homo sapiens]; (6324:) proteasa específica a ubiquitina 51 [Homo sapiens]; (6325:) proteasa específica a ubiquitina7

(virus de herpes asociado) [Homo sapiens]; (6326:) proteasa específica a ubiquitina8 [Homo sapiens]; (6327:) proteasa específica de ubiquitina 9, isoforma 3 ligada al cromosoma X [Homo sapiens]; (6328:) proteasa específica de ubiquitina 9, isoforma 4 ligada al cromosoma X [Homo sapiens]; (6329:) proteasa específica de ubiquitina 9, Y-enlazado [Homo sapiens]; (6330:) proteasa específica a ubiquitina, proto-oncogén isoforma a [Homo sapiens]; (6331:) proteasa específica a ubiquitina, proto-oncogén isoforma b [Homo sapiens]; (6332:) proteína de tioesterasa de ubiquitina OTUB1 (Otubaina-1) (dominio OTU que contiene proteína de unión de ubiquitina aldehído 1) (proteasa específica de procesamiento de ubiquitina OTUB1) (enzima deubiquitinante OTUB1); (6333:) ubiquitina tioesterasa OTUB2 proteína (Otubaina-2) (dominio OTU que contiene proteína de unión de aldehído de ubiquitina 2) (proteasa específica de procesamiento de ubiquitina OTUB2) (enzima deubiquitinante OTUB2); (6334:) ubiquitina ; (6335:) enzima activadora de proteína de ubiquitina E1 (A1S9); (6336:) enzima activadora de ubiquitina E1 (A1S9T y BN75 complementación sensible a temperatura) [Homo sapiens]; (6337:) enzima activadora de ubiquitina E1 [Homo sapiens]; (6338:) enzima activadora de ubiquitina E1 de proteína que contiene el dominio 1 (enzima activadora UFM1) (enzima activadora de ubiquitina 5) (ThiFP1); (6339:) enzima activadora de ubiquitina E1 de homólogo (D8); (6340:) enzima activadora de ubiquitina E1C (Uba3 homólogo, levadura) [Homo sapiens]; (6341:) enzima activadora de ubiquitina E1 C isoforma 1 [Homo sapiens]; (6342:) enzima activadora de ubiquitina E1 C isoforma 2 [Homo sapiens]; (6343:) enzima activadora de ubiquitina E1 C isoforma 3 [Homo sapiens]; (6344:) enzima activadora de ubiquitina E1-dominio que contiene 1 [Homo sapiens]; (6345:) enzima activadora de ubiquitina E1-dominio que contiene isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (6346:) enzima activadora de ubiquitina E1-dominio que contiene 1 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6347:) enzima activadora de ubiquitina E1 [Homo sapiens]; (6348:) enzima activadora de ubiquitina E1 tipo 2 [Homo sapiens]; (6349:) enzima activadora de ubiquitina proteína relacionada con E1; (6350:) factor de ubiquitina E4A [Homo sapiens]; (6351:) enzima de conjugación de ubiquitina [Homo sapiens]; (6352:) enzima de conjugación de ubiquitina BIR-dominio APOLLON [Homo sapiens]; (6353:) enzima de conjugación de ubiquitina [Homo sapiens]; (6354:) enzima de conjugación de ubiquitina 1 isoforma a [Homo sapiens]; (6355:) enzima de conjugación de ubiquitina 16 [Homo sapiens]; (6356:) enzima de conjugación de ubiquitina 7 proteína interactuante 4 (Proteína 4 UbcM4-interactuante) (Proteína de dedo anular 144); (6357:) enzima de conjugación de ubiquitina 9 (UBC9); (6358:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 [Homo sapiens]; (6359:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 A (ubiquitina proteína ligasa A) (Proteína portadora de ubiquitina A) (HR6A) (hHR6A); (6360:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 B (proteína de ubiquitina ligasa B) (proteína portadora por ubiquitina B) (HR6B) (hHR6B) (E2-17 kDa); (6361:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 C (ubiquitina proteína ligasa C) (proteína portadora de ubiquitina C) (UbcH10); (6362:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 D1 (ubiquitina proteína ligasa D1) (proteína portadora de ubiquitina D1) (UbcH5) (enzima de conjugación de ubiquitina E2-17 kDa 1) (E2 (17) KB 1); (6363:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 D2 (ubiquitina de proteína ligasa D2) (proteína portadora por ubiquitina D2) (enzima de conjugación de ubiquitina E2-17kDa 2) (E2 (17) KB 2); (6364:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 D2 variante de transcripción 1 [Homo sapiens]; (6365:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 D3 (ubiquitina de proteína ligasa D3) (proteína portadora por ubiquitina D3) (enzima de conjugación de ubiquitina E2-17kDa 3) (E2 (17) KB 3); (6366:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 E1 (ubiquitina de proteína ligasa E1) (proteína portadora por ubiquitina E1) (UbcH6); (6367:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 E2 (ligasa de ubiquitina-proteína E2) (proteína portadora por ubiquitina E2) (UbcH8); (6368:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 E3 (ligasa de ubiquitina-proteína E3) (proteína portadora por ubiquitina E3) (enzima de conjugación de ubiquitina E2-23kDa) (UbcH9) (UbcM2); (6369:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 G1 (ligasa de ubiquitina-proteína G1) (proteína portadora por ubiquitina G1) (E217K) (UBC7); (6370:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 G2 (ligasa de ubiquitina-proteína G2) (proteína portadora por ubiquitina G2); (6371:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 H (ligasa de ubiquitina-proteína H) (proteína portadora por ubiquitina H) (UbcH2) (E2-20K); (6372:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 J1 (enzima 1) (NCUBE1 enzima de conjugación de ubiquitina no canónica) (enzima de conjugación de ubiquitina de levadura UBC6 homólogo E) (HSUBC6e); (6373:) Enzima de conjugación de ubiquitina E2 J2 (Enzima de conjugación de ubiquitina no canónica 2) (NCUBE2); (6374:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 Kua-UEV isoforma 1 [Homo sapiens]; (6375:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 Kua-UEV isoforma 2 [Homo sapiens]; (6376:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 L3 (ligasa de ubiquitina-proteína L3) (proteína portadora por ubiquitina L3) (UbcH7) (E2-F1) (L-UBC); (6377:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 L6 (ligasa de ubiquitina-proteína L6) (proteína portadora por ubiquitina L6) (UbcH8) (proteína de gen B inducida por ácido retinoico) (RIG-B); (6378:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 N (ligasa de ubiquitina-proteína N) (Proteína portadora de ubiquitina N) (UBC13) (enzima de conjugación de ubiquitina); (6379:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 Q1 (ligasa de ubiquitina-proteína Q1) (proteína portadora por ubiquitina Q1) (Proteína NICE-5); (6380:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 Q2 (ligasa de ubiquitina-proteína Q2) (proteína portadora por ubiquitina Q2); (6381:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 S (ligasa de ubiquitina-proteína S) (proteína portadora por ubiquitina S) (enzima de conjugación de ubiquitina E2-24kDa) (S2- EPF5); (6382:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 T (ligasa de ubiquitina-proteína T) (Proteína portadora de ubiquitina T); (6383:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 U (ligasa de ubiquitina-proteína U) (Proteína portadora de ubiquitina U); (6384:) proteína conjugadora de ubiquitina E2 UBCh-ben [Homo sapiens]; (6385:) enzima de conjugación de ubiquitina variante E2 1 (UEV-1) (CROC- 1) (variante de la enzima conjugadora de ubiquitina Kua) (TRAF6 reguladas IKKactivador1 beta Uev1A); (6386:) enzima conjugadora de ubiquitina E2 variante 1 [Homo sapiens]; (6387:) enzima de conjugación de ubiquitina variante E2 1 isoforma a [Homo sapiens]; (6388:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 variante 1 isoforma c [Homo sapiens]; (6389:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 variante 1 isoforma d [Homo sapiens]; (6390:) enzima de conjugación de ubiquitina variante E2 2 (MMS2) (factor asociado a

diferenciación de enterocito EDAF-1) (factor promotor de diferenciación de enterocitos) (EDPF- 1) (proteína inducible de Vitamina D3) (DDVit 1); (6391:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 variante 2 [Homo sapiens]; (6392:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J1 (UBC6 homólogo, levadura) [Homo sapiens]; (6393:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J1 [Homo sapiens]; (6394:) enzima de conjugación de ubiquitina variante E2, J1 [Homo sapiens]; (6395:) enzima de conjugación de ubiquitina E2, J2 (homólogo UBC6, levadura) [Homo sapiens]; (6396:) enzima de conjugación de ubiquitina E2-17kDa [Homo sapiens]; (6397:) enzima de conjugación de ubiquitina E2-25 kDa (ligasa de ubiquitina-proteína) (Proteína portadora de Ubiquitina) (E2 (25K)) (proteína interactuante de Huntingtina 2) (HIP-2); (6398:) enzima de conjugación de ubiquitina E2-32 kDa complementando (ligasa de proteína de ubiquitina) (Proteína portadora de ubiquitina) (E2-Cdc34); (6399:) enzima de conjugación de ubiquitina E2A (RAD6 homólogo) [Homo sapiens]; (6400:) enzima de conjugación de ubiquitina E2A isoforma 1 [Homo sapiens]; (6401:) enzima de conjugación de ubiquitina E2A isoforma 1 variante [Homo sapiens]; (6402:) enzima de conjugación de ubiquitina E2A isoforma 2 [Homo sapiens]; (6403:) enzima de conjugación de ubiquitina E2A isoforma 3 [Homo sapiens]; (6404:) enzima de conjugación de ubiquitina E2B (RAD6 homólogo) [Homo sapiens]; (6405:) enzima de conjugación de ubiquitina E2B [Homo sapiens]; (6406:) enzima de conjugación de ubiquitina E2C [Homo sapiens]; (6407:) enzima de conjugación de ubiquitina E2C isoforma 1 [Homo sapiens]; (6408:) enzima de conjugación de ubiquitina E2C isoforma 2 [Homo sapiens]; (6409:) enzima de conjugación de ubiquitina isoforma E2C 3 [Homo sapiens]; (6410:) enzima de conjugación de ubiquitina isoforma E2C 4 [Homo sapiens]; (6411:) enzima de conjugación de ubiquitina isoforma E2C 5 [Homo sapiens]; (6412:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 1 (UBC4/5 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6413:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 1 [Homo sapiens]; (6414:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D2 (UBC4/5 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6415:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6416:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6417:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 3 (UBC4/5 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6418:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 3 [Homo sapiens]; (6419:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6420:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6421:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 3 isoforma 3 [Homo sapiens]; (6422:) enzima de conjugación de ubiquitina E2D 4 (putativo) [Homo sapiens]; (6423:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E 1 (UBC4/5 homólogo, levadura) [Homo sapiens]; (6424:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E isoforma 1A1 [Homo sapiens]; (6425:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (6426:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E 2 (UBC4/5 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6427:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E 3 (UBC4/5 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6428:) enzima de conjugación de ubiquitina E2E 3 [Homo sapiens]; (6429:) enzima de conjugación de ubiquitina E2F (putativo) [Homo sapiens]; (6430:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 1 (UBC7 homólogo, C. elegans) [Homo sapiens]; (6431:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 1 (UBC7 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6432:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 1 [Homo sapiens]; (6433:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 2 (UBC7 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6434:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 2 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6435:) enzima de conjugación de ubiquitina E2G 2 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6436:) enzima de conjugación de ubiquitina E2H (UBC8 homólogo, levadura) [Homo sapiens]; (6437:) enzima de conjugación de ubiquitina E2H isoforma 1 [Homo sapiens]; (6438:) enzima de conjugación de ubiquitina E2H isoforma 2 [Homo sapiens]; (6439:) enzima de conjugación de ubiquitina E2I (UBC9 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6440:) enzima de conjugación de ubiquitina E2I [Homo sapiens]; (6441:) enzima de conjugación de ubiquitina variante E2I [Homo sapiens]; (6442:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 3 [Homo sapiens]; (6443:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 3 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6444:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 3 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6445:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 6 [Homo sapiens]; (6446:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 6 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6447:) enzima de conjugación de ubiquitina E2L 6 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6448:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 isoforma a [Homo sapiens]; (6449:) enzima de conjugación de ubiquitina E2 isoforma b [Homo sapiens]; (6450:) enzima de conjugación de ubiquitina E2M (Ubc12 homólogo, levadura) [Homo sapiens]; (6451:) enzima de conjugación de ubiquitina E2M [Homo sapiens]; (6452:) enzima de conjugación de ubiquitina E2N (UBC13 homólogo, la levadura) [Homo sapiens]; (6453:) enzima de conjugación de ubiquitina E2N [Homo sapiens]; (6454:) enzima de conjugación de ubiquitina E2N [Homo sapiens]; (6455:) enzima de conjugación de ubiquitina E2O [Homo sapiens]; (6456:) enzima de conjugación de ubiquitina E2Q (putativo) [Homo sapiens]; (6457:) enzima de conjugación de ubiquitina E2Q (putativo) 2 [Homo sapiens]; (6458:) enzima de conjugación de ubiquitina E2Q [Homo sapiens]; (6459:) proteína conjugadora de ubiquitina E2R2 [Homo sapiens]; (E2S 6460:) enzima de conjugación de ubiquitina [Homo sapiens]; (6461:) enzima de conjugación de ubiquitina E2T (putativo) [Homo sapiens]; (6462:) enzima de conjugación de ubiquitina E2U (putativo) [Homo sapiens]; (6463:) enzima de conjugación de ubiquitina E2W (putativo) [Homo sapiens]; (6464:) enzima de conjugación de ubiquitina E2W ES (putativo) isoforma 1 [Homo sapiens]; (6465:) enzima de conjugación de ubiquitina E2W (putativo) isoforma 2 [Homo sapiens]; (6466:) enzima de conjugación de ubiquitina E2W (putativo) isoforma 3 [Homo sapiens]; (6467:) enzima de conjugación de ubiquitina E2Z (putativo) [Homo sapiens]; (6468:) enzima de conjugación de ubiquitina HBUCE1 [Homo sapiens]; (6469:) enzima de conjugación de ubiquitina isolog [Homo sapiens]; (6470:) enzima de conjugación de ubiquitina RIG-B [Homo sapiens]; (6471:) enzima de conjugación de ubiquitina UBC3B [Homo sapiens]; (6472:) enzima de conjugación de ubiquitina UbcH2 [Homo sapiens]; (6473:) enzima de conjugación de ubiquitina UbcH6 [Homo sapiens]; (6474:) enzima de conjugación de ubiquitina UbcH7 [Homo sapiens]; (6475:) enzima de conjugación de ubiquitina UbcM2 [Homo sapiens]; (6476:) ubiquitina variante de la enzima de conjugación Kua [Homo sapiens]; (6477:) enzima de conjugación de ubiquitina, UBC9 [Homo sapiens]; (6478:) enzima de conjugación de ubiquitina; (6479:) enzima

de conjugación de ubiquitina E2 [Homo sapiens]; (6480:) enzima de conjugación modificadora de ubiquitina 1 [Homo sapiens]; (6481:) 1-enzima activadora de ubiquitina E1A (enzima de activación SUMO-1 subunidad 1); (6482:) enzima de activación de ubiquitina 1 E1B (enzima subunidad 2) (resistencia antraciclina asociada ARX SUMO-1-activación); (PHD y dominios de dedo anular proteína 2) (Np95/ICBP90 proteína de dedo anular) (Np95 proteína de dedo anular) (6483:) proteína que contiene el dominio de dedo anular y PHD de tipo ubiquitina 2 (proteína de dominios de dedo anular y PHD que contiene ubiquitina 2) (Proteína de dedo de zinc nuclear Np97) (proteína de dedo anular 107); (6484:) "enzima activadora de proteína de tipo ubiquitina; enzima de activación de sentrina [Homo sapiens]."; (6485:) proteína de ubiquitina E3 ligasa Topors (SUMO1-proteína E3 ligasa Topors) (topoisomerasa I-proteína de unión de dedo anular) (Topoisomerasal vinculante arginina/serina proteína rica) (p53 Proteína de unión tumoral supresora 3) (p53-proteína de unión 3) (p53BP3); (6486:) ligasa de ubiquitina-proteína BRE1A (BRE1A) (hBRE1) (proteína de dedo anular 20); (6487:) ligasa de ubiquitina-proteína BRE1B (BRE1B) (Proteína de dedo anular 40) (95 kDa proteína asociada a retinoblastoma) (RBP95); (6488:) ligasa de ubiquitina-proteína E1 homólogo - humana; (6489:) ligasa de ubiquitina-proteína E3A (E6AP ligasa de ubiquitina-proteína) (proteína oncogénica - proteína asociada E6AP) (Proteína asociada a virus de papiloma E6 humano) (antígeno NY-REN-54); (E3C ligasa 6490:) proteína de ubiquitina; (6491:) ligasa de ubiquitina-proteína EDD1 (homólogo hiperplástico de proteína de discos) (hHYD) (Proteína inducida por la progestina); (6492:) proteasa específica de procesamiento de ubiquitina [Homo sapiens]; (6493:) Proteasa específica de ubiquitina 12 1 [Homo sapiens]; (6494:) Proteasa específica de ubiquitina 21 [Homo sapiens]; (6495:) Proteasa específica de ubiquitina 26 [Homo sapiens]; (6496:) Proteasa específica de ubiquitina 3 [Homo sapiens]; (6497:) Proteasa específica de ubiquitina 31 [Homo sapiens]; (6498:) ubiquitina específica proteasa 7 isoforma a [Homo sapiens]; (6499:) T-caja dominio que contiene 5 isoforma a [Homo sapiens]; (6500:) T-caja dominio que contiene 5 isoforma b [Homo sapiens]; (6501:) UDP glucuronosiltransferasa (CE 2.4.1.-) 1A10 precursor - humana; (6502:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A1 precursor [Homo sapiens]; (6503:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, precursor a10 polipéptido [Homo sapiens]; (6504:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A3 precursor [Homo sapiens]; (6505:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A4 precursor [Homo sapiens]; (6506:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A5 precursor [Homo sapiens]; (6507:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A6 isoforma 1 precursor [Homo sapiens]; (6508:) UDP glicosiltransferasa familia 1, polipéptido A6 isoforma 2 [Homo sapiens]; (6509:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A7 precursor [Homo sapiens]; (6510:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A8 precursor [Homo sapiens]; (6511:) UDP glicosiltransferasa 1 familia, polipéptido A9 precursor [Homo sapiens]; (6512:) UDP Glicosiltransferasa familia 2, polipéptido B15 [Homo sapiens]; (6513:) UDP glicosiltransferasa familia 2, polipéptido B4 [Homo sapiens]; (6514:) UDP glicosiltransferasa 8 (UDP-galactosa ceramidagalactosiltransferasa) [Homo sapiens]; (6515:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,3-galactosiltransferasa 5 [Homo sapiens]; (6516:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,4 galactosiltransferasa 1, la forma unida a la membrana [Homo sapiens]; (6517:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,4 galactosiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (6518:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,4 galactosiltransferasa 3 [Homo sapiens]; (6519:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,4 galactosiltransferasa 4 [Homo sapiens]; (6520:) UDP-Gal: BetaGlcNAc beta 1,4 galactosiltransferasa 5 [Homo sapiens]; (6521:) UDP-Gal: beta GlcNAc beta 1,4-galactosiltransferasa 6 [Homo sapiens]; (6522:) UDP-galactosa-4-epimerasa [Homo sapiens]; (6523:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta - 1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 1 [Homo sapiens]; (6524:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta -1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 2 [Homo sapiens]; (6525:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta -1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 3 [Homo sapiens]; (6526:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta -1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 4 [Homo sapiens]; (6527:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta -1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 5 [Homo sapiens]; (6528:) UDP-GlcNAc: beta Gal beta -1,3-N-acetilglucosaminiltransferasa 6 [Homo sapiens]; (6529:) UDP-glucosa 4-epimerasa (Galactowaldenasa) (UDP-galactosa4-epimerasa); (6530:) UDP-glucosa pirofosforilasa 2 isoforma a [Homo sapiens]; (6531:) UDP-glucosa pirofosforilasa 2 isoforma b [Homo sapiens]; (6532:) UDP-glucuronato descarboxilasa 1 [Homo sapiens]; (6533:) UDP-glucuronosiltransferasa 1-1 precursor (UDP-glucuronosiltransferasa 1A1) (UDPGT) (UGT1 * 1) (UGT1-01) (UGT1.1) (UGT1A) (UGT1A UDPGT) (bilirrubina específica isoenzima 1) (HUG-BR1); (6534:) UDP-glucuronosiltransferasa 1-6 precursor (UDP-glucuronosiltransferasa 1A6) (UDPGT) (UGT1 * 6) (UGT1-06) (UGT1.6) (UGT1 F) (UGT1F) (fenol-metabolizante UDP-glucuronosiltransferasa); (6535:) UDP-glucuronosiltransferasa precursor 2B15 (UDPGT) (UDPGTh-3) (HLUG4); (6536:) UDP-glucuronosiltransferasa 2B17 precursor (UDPGT) (C19-esteroide-específico UDP-glucuronosiltransferasa); (6537:) UDP-glucuronosiltransferasa 2B4 precursor (UDPGT) (Hiodeoxicólicoácido) (HLUG25) (UDPGTh-1); (6538:) UDP-glucuroniltransferasa-S [Homo sapiens]; (6539:) UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa [Homo sapiens]; (6540:) UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa [Homo sapiens]; (6541:) UDP-N-acetilglucosamina-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa [Homo sapiens]; (6542:) UDP-N-acetilglucosaminafosfotransferasa dolícilo-fosfato N-acetilglucosamina (GPT) (G1 PT) (N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa) (GlcNAc-1-PTtransferasa); (6543:) UDP-N-acetilglucosamina-dolícilo-fosfato N-acetilglucosaminafosfotransferasa isoforma a [Homo sapiens]; (6544:) UDP-N-acetilglucosamina-dolícilo-fosfato N-acetilglucosaminafosfotransferasa isoforma b [Homo sapiens]; (6545:) "pirofosforilasa UDP-N-acetilhexosamina (antígeno X) (AGX) (antígeno asociado con esperma 2) [Incluye:] UDP-N-acetilgalactosaminapirofosforilasa (AGX-1); UDP-N-acetilglucosaminapirofosforilasa (AGX-2)."; (6546:) UDP-N-acetylglucosamina pirofosforilasa 1 [Homo sapiens]; (6547:) UEV-1 [Homo sapiens]; (6548:) UEV1As [Homo sapiens]; (6549:) UEV1Bs [Homo sapiens]; (6550:) Ufm1-enzima de conjugación de la enzima 1 (enzima de conjugación modificadora de ubiquitina 1); (6551:) Ufm1 enzima de conjugación 1 [Homo sapiens]; (6552:) UGA Proteína asociado a supresor ARNt (ARNt (Ser/Sec) proteína antigénica asociada) (SLA/LP autoantígeno) (antígeno de

hígado soluble (SLA) (antígeno de hígado y páncreas) (LP) (SLA-p35); (6553:) sintasa UMP [Homo sapiens]; (6554:) UMP-CMP quinasa (citidilato quinasa) (desoxicitidilato quinasa) (quinasa de monofosfato de citidina) (monofosfato de uridina/quinasa citidinamonofosfato) (UMP/CMP quinasa) (UMP/CMPK) (Uridinamonofosfato quinasa); (6555:) UMP-CMP quinasa [Homo sapiens]; (6556:) UnpEL [Homo sapiens]; (6557:) UnpES [Homo sapiens]; (6558:) u-plasminógeno forma del receptor del activador1 precursor - humana; (6559:) proteína aguas arriba de unión 1 (LBP-1 a) [Homo sapiens]; (6560:) proteína de unión aguas arriba 1 (LBP-1); (6561:) glicosilasa ADN uracilo (UDG); (6562:) uracilo ADN glicosilasa precursor isoforma a ung1 [Homo sapiens]; (6563:) uracilo ADN glicosilasa isoforma a UNG2 [Homo sapiens]; (6564:) Transporter urato 1 (URAT1); (6565:) ureasa; (6566:) uridina pirofosfatasa difosfato glucosa (UDPG pirofosfatasa) (UGPPasa) (nucleósido difosfato fracción ligada al X motivo 14) (Nudix motivo- 14); (6567:) uridina difosfato glucosa pirofosfatasa [Homo sapiens]; (6568:) uridina fosforilasa (EC 2.4.2.3)-2-humana; (6569:) uridina fosforilasa (UrdPasa); (6570:) uridina-citidina quinasa 2 [Homo sapiens]; (6571:) UROD [Homo sapiens]; (6572:) plasminógeno uroquinasa activador preproteína [Homo sapiens]; (6573:) plasminógeno uroquinasa precursor receptor de la superficie activadora (uPAR) (U-PAR) (antígeno de activación de monocitos Mo3) (antígeno Cd87); (6574:) plasminógeno de tipo uroquinasa activador (uPA); (6575:) activador de plasminógeno receptor de tipo uroquinasa (uPAR); (6576:) Uronilo 2-sulfotransferasa; (6577:) descarboxilasa uroporfirinógena (EC 4.1.1.37); (6578:) descarboxilasa uroporfirinógena (URO-D) (UPD); (6579:) descarboxilasa uroporfirinógena [Homo sapiens]; (6580:) descarboxilasa uroporfirinógena; (6581:) urotensina II (UT-II) receptor; (6582:) urotensina II receptor (UR-II-R) (Receptor acoplado a G-proteína 14); (6583:) proteína USP48 [Homo sapiens]; (6584:) Usurpina-beta [Homo sapiens]; (6585:) Usurpina-alfa [Homo sapiens]; (6586:) Usurpina-beta [Homo sapiens]; (6587:) Usurpina-gamma [Homo sapiens]; (Uridililtransferasa 6588:) UTP-hexosa-1-fosfato (CE 2.7.7.10)- humana; (6589:) UURF2 ubiquitina ligasa [Homo sapiens]; (6590:) vacuolar ATP sintasa subunidad de 16 kDa proteolípida; (6591:) sintasa vacuolar ATP subunidad catalítica A, isoforma a de osteoclastos (V-ATPasa subunidad A de la subunidad alfa 2) (bomba de protones vacuolar 2) (V-ATPasa 69 kDa de la subunidad 2) (Isoforma a HO68); (6592:) sintasa vacuolar ATP subunidad catalítica A, isoforma a ubicua (V-ATPasa subunidad A 1) (vacuolar bomba de protones subunidad alfa 1) (V-ATPasa 69 kDa de la subunidad 1) (Isoforma a VA68); (6593:) vacuolar ATP sintasa subunidad B, isoforma a cerebro (V-ATPasa B2subunidad) (vacuolar bomba de protones B isoforma a 2) (Endomembrana protonpump 58 kDa subunidad) (HO57); (6594:) vacuolar ATP sintasa subunidad B, isoforma a riñón (V-ATPasa subunidad es B1) (vacuolar bomba de protones B isoforma a 1) (Endomembrana protonpump 58 kDa subunidad); (6595:) vacuolar ATP sintasa subunidad C (V-ATPasa C subunidad) (Vacuolarproton bomba C subunidad); (6596:) vacuolar ATP sintasa subunidad D (V-ATPasa subunidad D) (Vacuolarproton bomba D subunidad) (V-ATPasa 28 kDa proteína accesoria); (6597:) vacuolar ATP sintasa subunidad d (V-ATPasa d subunidad) (Vacuolarproton subunidad de la bomba d) (V-ATPasa AC39 subunidad) (V-ATPasa 40 kDa proteína accesoria) (P39) (32 kDa proteína accesoria); (6598:) vacuolar ATP sintasa subunidad E (V-ATPasa E subunidad) (Vacuolarproton bomba E subunidad) (V-ATPasa 31 kDa subunidad) (P31); (6599:) vacuolar ATP sintasa subunidad F (V-ATPasa subunidad F) (Vacuolarproton bomba F subunidad) (V-ATPasa 14 kDa subunidad); (6600:) vacuolar ATP sintasa subunidad G 1 (V-ATPasa G subunidad 1) (Vacuolarproton bomba G subunidad 1) (V-ATPasa 13 kDa de la subunidad 1) (vacuolar ATP sintasa subunidad M16); (6601:) vacuolar ATP sintasa subunidad G 2 (V-ATPasa G subunidad 2) (Vacuolarproton bomba G subunidad 2) (V-ATPasa 13 kDa de la subunidad 2); (6602:) vacuolar ATP sintasa subunidad G 3 (V-ATPasa G subunidad 3) (Vacuolarproton bomba G subunidad 3) (V-ATPasa 13 kDa de la subunidad 3); (6603:) vacuolar ATP sintasa subunidad H (V-ATPasa H subunidad) (Vacuolarproton subunidad de la bomba H) (V-ATPasa 50/57 kDa subunidad es) (Vacuolarproton subunidad bomba SFD) (VMA13) (Proteína 1 Nef vinculante) (NBP1); (6604:) ATPasa vacuolar subunidad H [Homo sapiens]; (6605:) vacuolar H + ATPasa C2 isoforma a [Homo sapiens]; (6606:) vacuolar H + ATPasa C2 isoforma b [Homo sapiens]; (6607:) vacuolar H + ATPasa E1 isoforma a [Homo sapiens]; (6608:) vacuolar H + ATPasa E1 isoforma b [Homo sapiens]; (6609:) vacuolar H + ATPasa E1 isoforma c [Homo sapiens]; (6610:) vacuolar H + ATPasa G1 [Homo sapiens]; (6611:) vacuolar H + ATPasa B2 [Homo sapiens]; (6612:) hidrógeno vacuolar transporte de ATPasa (V-ATPasa); (6613:) proteína vacuolar de clasificación asociada a la proteína 26A (Vesícula de clasificación de proteína 26A) (hVPS26); (6614:) proteína vacuolar de clasificación asociada a la proteína 26B (Vesícula de clasificación de proteína 26B); (6615:) proteína asociada vacuolar de clasificación de proteína 29 (Vesícula de clasificación de proteína 29) (hVPS29) (PEP11); (6616:) proteína vacuolar de clasificación asociada a la proteína 35 (Vesícula de clasificación de proteína 35) (hVPS35) (Maternal-embriónica 3); (6617:) vacuolar subunidad bomba de protones SFD isoforma alfa [Homo sapiens]; (6618:) Vacuolarproton de translocación de ATPasa 116 kDa subunidad a isoforma 1 (V-ATPasa 116 kDa A1 isoforma) (recubierto con Clatrina vesícula/vesícula sináptica de bomba de protones 116 kDa subunidad) (vacuolar bomba de protones subunidad 1) (vacuolar adenosina trifosfatasa subunidad Ac116); (6619:) protones vacuolares de translocación de ATPasa 116 kDa subunidad a isoforma 2 (V-ATPasa 116 kDa isoforma A2) (TJ6); (6620:) protones vacuolares de translocación de ATPasa 116 kDa subunidad a isoforma 3 (V-ATPasa 116 kDa isoforma A3) (bomba de protones osteoclastica 116 kDa subunidad) (OC116 kDa) (OC116) (regulador de células T inmunológico 1) (proteína inmune de células T de respuesta CdNA7) (TIRC7); (6621:) protones vacuolares de translocación de ATPasa 116 kDa subunidad una isoforma 4 (V-ATPasa 116 kDa isoforma A4) (protones vacuolares de translocación de ATPasa116 kDa subunidad a isoforma de riñón); (6622:) v-akt timoma murino viral homólogo de oncogén 1 [Homo sapiens]; (6623:) v-akt timoma murino viral homólogo de oncogén 2 [Homo sapiens]; (6624:) Valaciclovir precursor hidrolasa (VACVase) (bifenilo proteína con hidrolasa) (bifenilo proteína relacionada con hidrolasa) (HPB-rp) (antígeno de mucina asociado a mama epitelial) (MCNAA); (6625:) valosina que contiene proteína (p97)/complejo p47 de proteína interactuante 1 [Homo sapiens] en funciones; (6626:) Valilo-ARNt sintetasa

(Valina - ligasa ARNt) (ValRS) (Proteína G7a); (6627:) Receptor vaniloide 1 (VR1); (6628:) adhesión vascular proteína-1 (VAP-1) Receptor; (6629:) proteína de adhesión vascular 1 [Homo sapiens]; (6630:) proteína de adhesión vascular 1/sensible a semicarbazida oxidasa de amina (VAP- 1/SSAO); (6631:) "Proteína de adhesión vascular 1; semicarbazida sensible oxidasa de amina; amina que contiene cobre oxidasa homólogo [Homo sapiens]"; (6632:) Adhesión celular vascular molécula-1 (VCAM-1) Expresión; (6633:) Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF); (6634:) Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) receptor, (6635:) Factor de crecimiento vascular endotelial 121 (VEGF121); (6636:) Factor de crecimiento vascular endotelial 145 (VEGF145); (6637:) Factor de crecimiento vascular endotelial 165 (VEGF165); (6638:) Factor de crecimiento endotelial vascular 165 (VEGF165) receptor, (6639:) factor de crecimiento vascular endotelial A isoforma a precursor [Homo sapiens]; (6640:) factor de crecimiento vascular endotelial A isoforma b precursor [Homo sapiens]; (6641:) factor de crecimiento endotelial vascular A precursor isoforma c [Homo sapiens]; (6642:) factor de crecimiento vascular endotelial A precursor de isoforma d [Homo sapiens]; (6643:) factor de crecimiento vascular endotelial A isoforma E precursor [Homo sapiens]; (6644:) factor de crecimiento vascular endotelial A precursor de isoforma f [Homo sapiens]; (6645:) factor de crecimiento vascular endotelial A precursor de isoforma g [Homo sapiens]; (6646:) Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Receptor 1 (VEGFR-1); (6647:) factor de crecimiento vascular endotelial receptor 1 precursor (VEGFR-1) (Factor de permeabilidad vascular receptor) (quinasa de tirosina de receptor de proteína FLT) (Flt-1) (quinasa de tirosina de proteína FRT) (quinasa de tirosina de tipo Fms 1); (6648:) Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Receptor 2 (VEGFR-2); (6649:) Factor de crecimiento vascular endotelial receptor 2 precursor (VEGFR-2) (quinasa inserto receptor de dominio) (Quinasa de proteína de tirosina receptor Flk-1) (antígeno Cd309); (6650:) factor de crecimiento endotelial vascular del receptor 3 precursor (VEGFR-3) (quinasa de tirosina de proteína del receptor FLT4); (6651:) Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Receptor 1-Quinasa de tirosina (VEGFR1-TK); (6652:) Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Receptor 2-Quinasa de tirosina (VEGFR2-TK); (6653:) Factor de Crecimiento Vascular Endotelial Quinasa de tirosina de receptor (VEGFR-TK); (6654:) endotelial vascular-cadherina (VE-cadherina); (6655:) péptido intestinal vasoactivo receptor 1 (VPAC1); (6656:) péptido vasoactivo intestinal relacionado con el receptor precursor de la proteína (clon hVIR5) humana; (6657:) vasoactivo polipéptido intestinal receptor 1 precursor (VIP-R-1) (polipéptido activador de ciclase de adenilato pituitario tipo II receptor) (PACAP tipo II receptor) (PACAP-R-2); (6658:) vasoactivo polipéptido intestinal receptor 2 precursor (VIP-R-2) (polipéptido activador de ciclase de adenilato pituitario III receptor) (PACAP tipo III receptor) (PACAP-R-3) (VIP de preferencia de helodermina receptor); (6659:) vasopresina V1a receptor (V1aR) (receptor de arginina vasopresina vascular/de tipo hepático) (receptor antidiurético de hormona 1a) (AVPRV1a); (6660:) vasopresina V1 b receptor (V1 bR) (AVPR V1 b) (vasopresina V3 Receptor) (AVPR V3) (receptor de hormona antidiurética 1b); (6661:) receptor de vasopresina V2 (arginina de tipo Renal receptor de vasopresina) (receptor de la hormona antidiurética) (AVPR V2); (6662:) VLF1904 [Homo sapiens]; (6663:) precursor de baja densidad muy receptor de lipoproteína (receptor de VLDL) (VLDL-R); (6664:) acilo-CoA sintetasa muy de cadena larga (VLC) (ácido graso CoA ligasa muy de cadena larga) (VLACS) (THCA-CoA ligasa) (de ácidos grasos-coenzima A ligasa, muy largo cadena beta 1) (cadena--ácido graso larga - CoA ligasa) (ácido graso de proteína portadora 2) (FATP-2) (familia portadora soluta 27 miembro 2); (6665:) vesículas p115 proteína de acoplamiento [Homo sapiens]; (6666:) Proteína de membrana asociada a vesículas 8 (VAMP-8) (Endobrevina) (EDB); (6667:) Virus de eritroblastosis v-ets E26 homólogo de oncogén 1 [Homo sapiens]; (6668:) precursor visfatina [Homo sapiens]; (6669:) Peropsina de receptor de tipo pigmento visual; (6670:) vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3) receptor [Homo sapiens]; (6671:) proteína inducible por vitamina D [Homo sapiens]; (6672:) receptor de vitamina D (VDR); (6673:) vitamina receptor d3 (VDR) (1,25-dihidroxitamina D3 receptor); (6674:) vitamina K; (6675:) vitamina K epóxido reductasa subunidad complejo 1 (Vitamina K12,3-epóxido reductasa subunidad 1); (6676:) vitamina del complejo K epóxido reductasa, subunidad 1 isoforma 1 [Homo sapiens]; (6677:) vitamina del complejo K epóxido reductasa, subunidad isoforma 1A2 [Homo sapiens]; (6678:) "proteína C dependiente de vitamina K precursor (autoprotrombina IIA) (anticoagulante de la proteína C) (factor de coagulación sanguínea XIV) [contiene: cadena ligera de la proteína C dependiente de vitamina K, Proteína C dependiente de vitamina K de la cadena pesada; péptido de activación]."; (6679:) proteína Z dependiente de vitamina K precursor; (6680:) v-kit Hardy-Zuckerman4de sarcoma felino viral homólogo precursor oncogén [Homo sapiens]; (6681:) v-maf musculoaponeurótico homólogo de oncogén de fibrosarcoma G [Homo sapiens]; (6682:) v-maf musculoaponeurótico fibrosarcoma oncogén homólogo de la isoforma a [Homo sapiens]; (6683:) v-maf musculoaponeurótico fibrosarcoma homólogo de oncogén isoforma b [Homo sapiens]; (6684:) Vomeronasal de tipo 1 receptor (V1R receptor 1) (receptor de fábrica vomeronasal cromosoma 19 subtipo I miembro 1) (V3R-gen relacionado) (hGPCR24); (6685:) Vomeronasal tipo 1 receptor 2 (V1R receptor 2) (hGPCR25); (6686:) Vomeronasal tipo 1 receptor 3 (receptor V1R 3); (6687:) Vomeronasal tipo-1 receptor 4 (V1R receptor 4) (hGPCR27); (6688:) Vomeronasal tipo-1 receptor 5 (V1R receptor 5) (hGPCR26); (6689:) Von Hippel-Lindau supresor de tumores de la enfermedad (pVHL) (Proteína G7); (6690:) von Hippel-Lindau supresor de tumores isoforma 1 [Homo sapiens]; (6691:) von Hippel-Lindau supresor de tumores isoforma 2 [Homo sapiens]; (6692:) factor von Willebrand (vWF) receptor; (6693:) factor de preproteína von Willebrand [Homo sapiens]; (6694:) v-raf sarcoma murino 3611 viral homólogo de oncogén [Homo sapiens]; (6695:) v-raf sarcoma murino viral homólogo de oncogén B1 [Homo sapiens]; (6696:) v-raf-1 de la leucemia murina viral homólogo de oncogén 1 [Homo sapiens]; (6697:) v-rel reticuloendoteliosis homólogo de oncogén viral A, factor nuclear de potenciador del gen de polipéptido ligero kappa en las células B 3, p65 [Homo sapiens]; (6698:) sintasa de cera [Homo sapiens]; (6699:) Wee1 quinasa de proteína (Wee1A quinasa) (WEE1hu); (6700:) Werner proteína del síndrome [Homo sapiens]; (6701:) Wiskott-Aldrich proteína del síndrome de [Homo sapiens]; (6702:) Wnt; (6703:) WW, C2 y dominio espiral

de la bobina que contiene 1 [Homo sapiens]; (6704:) deshidrogenasa de xantina [Homo sapiens]; (6705:) "xantina deshidrogenasa/oxidasa [Incluye:) xantina deshidrogenasa (XD); xantina oxidasa (XO) (xantina oxidorreductasa)]."; (6706:) xantina oxidasa (XO); (6707:) inhibidor X-enlazado de la apoptosis de proteínas (XIAP); (6708:) interleucina-1 ligada a X receptor de proteína accesoria tipo 1 precursor (IL1RAPL-1) (Oligofrenina-4) (tres contiene inmunoglobulinadominio-IL-1 receptor relacionado 2) (TIGIRR-2); (6709:) interleucina-1 enlazada al X accesorio receptor a proteína 2 precursor (Proteína relacionada con IL1RAPL-2) (receptor de interleucina -1 9) (IL-1 R9) (IL-1 accesorio receptor semejante a la proteína 2) (Tres inmunoglobulinadominio que contiene IL-1 receptor relacionado 1) (TIGIRR-1); (6710:) fosfato de regulación endopeptidasa enlazado a X homólogo [Homo sapiens]; (6711:) X-prolilo aminopeptidasa (aminopeptidasa P) 1, soluble [Homo sapiens]; (6712:) X-prolilo aminopeptidasa 2, membrana unida [Homo sapiens]; (6713:) xilosilo proteína beta 1,4-galactosiltransferasa 7 [Homo sapiens]; (6714:) xilosiltransferasa 1 (xilosiltransferasa I) (xIT-1) (XT-I) (Péptido O-xilosiltransferasa 1); (6715:) xilosiltransferasa 2 (xilosiltransferasa II) (xIT-II) (XT-II) (Péptido O-xilosiltransferasa 1); (6716:) xilosiltransferasa I [Homo sapiens]; (6717:) xilosiltransferasa II [Homo sapiens]; (6718:) Xaa-Pro aminopeptidasa 1 (X-Pro aminopeptidasa 1) (X- Prolilaminopeptidasa 1, soluble) (aminopeptidasa citosólica P) (aminopeptidasa soluble P) (SAMP) (aminopeptidasa de aminoacilprolina); (6719:) Xaa-Pro dipeptidasa (dipeptidasa X-Pro) (Prolina dipeptidasa) (prolidasa) (imidodipeptidasa); (6720:) Xaa-Pro dipeptidasa [Homo sapiens]; (6721:) Proteína Yama; (6722:) proteína Ymer de isoforma larga [Homo sapiens]; (6723:) Ymer proteína de isoforma corta [Homo sapiens]; (6724:) YOD1 OTU deubiquinante enzima 1 homólogo [Homo sapiens]; (6725:) Zinc dedo FYVE proteína que contiene el dominio 9 (madres contra proteína decapentaplégica de interacción homólogo) (Madh-proteína interactuante) (ancla Smad para la activación del receptor) (ancla de activación del receptor) (hSARA) (serina novela de proteasa) (NSP); (6726:) proteína de dedo zinc 146 [Homo sapiens]; (6727:) Proteína de dedo zinc Cezanne [Homo sapiens]; (6728:) proteína de dedo zinc de ozf (Sólo proteína de dedo de cinc) (Proteína de 146 Zinc dedo); (6729:) metaloproteína zinc sa STE24 homólogo [Homo sapiens]; (6730:) Zinc fosfodiesterasa ELAC proteína 1 (ribonucleasa Z 1) (RNasa Z1) (ARNtse Z 1) (ARNt 3 endonucleasa 1) (ELAC proteína homólogo 1) (suprimido en Ma29); (6731:) fosfodiesterasa de zinc proteína ELAC2 (ribonucleasa Z 2) (RNasa Z2) (ARNasa Z 2) (ARNt 3 endonucleasa 2) (proteína ELAC homólogo 2) (proteína de cáncer de próstata hereditaria 2); (6732:) Zona pelúcida proteína de unión de esperma 2 precursor (Zona pelúcida de glicoproteína ZP2) (Zona pelúcida de proteína A)

30 Métodos para aislar "compuestos principales".

[0709] La presente invención en una realización está dirigida también a un método para aislar nuevas "drogas principales" o "compuestos principales" a partir de bibliotecas de diferentes moléculas sintetizadas por los métodos de la invención. Una "droga principal" o "compuesto principal" es un compuesto que puede no ser en sí misma adecuado como un medicamento, pero que presenta una serie de características que son interesantes cuando se ve desde el punto de vista de la terapia médica.

[0710] Las razones por las que "compuestos principales" son a menudo inadecuadas podrían ser toxicidad, farmacocinética inadecuada o propiedades farmacodinámicas, dificultades relativas a la preparación y purificación etc. En tales casos, el "compuesto principal" se utiliza como modelo para la síntesis de novo de otros compuestos químicos que están diseñados con el fin de estar relacionado con la parte activa del compuesto principal en la estructura 3D y la distribución de grupos cargados, polares y no polares.

[0711] Este enfoque se puede refinar mediante la identificación inicial de los miembros de la biblioteca por métodos de modelado farmacológico de ordenador basados en la estructura o no en la estructura. Métodos no basados en la estructura adecuados se describen en por ejemplo, US 5.307.287 y US 5.025.388 (un método conocido como CoMFA). Una alternativa es HASL (Entramado de sitio activo hipotético; Software de Hipótesis). Ambos métodos se basan en 3D-QSAR. Un enfoque basado en la estructura factible, por ejemplo, se da a conocer en el documento WO 95/06293.

[0712] En vista de lo anterior, la presente invención también se refiere a un método para la preparación de un medicamento, el método comprende las etapas de

- a) seleccionar un compuesto químico por los métodos de la invención descritos anteriormente,
- b) realizar pruebas pre-clínicas con el compuesto químico con el fin de evaluar la idoneidad de los mismos como un medicamento,
- c) entrar, si el compuesto químico se considera adecuado en la etapa (b), en los ensayos clínicos utilizando el compuesto químico con el fin de obtener la autorización de comercialización de un medicamento que incluye el compuesto químico como una sustancia farmacéuticamente activa, y
- d) tras la concesión de una autorización de mercado, mezclar el compuesto químico con un vehículo excipiente farmacéuticamente aceptable o diluyente y la comercialización del medicamento así obtenido.

[0713] Los métodos anteriormente descritos deben tomar en consideración todos los requisitos necesarios con el fin de cumplir con las normas GCP y GMP.

[0714] Usos preferidos adicionales y formas de realización de la presente invención se dan a conocer en el presente

documento a continuación. Un número de ensayos que se pueden usar para verificar o identificar un efecto o propiedad de una molécula identificada por uno o más métodos de la presente invención puede ser realizada por una persona experta en la técnica.

5 **[0715]** En realizaciones de la presente invención, las especies bioactivas codificadoras se utilizan para identificar moléculas diana relevantes farmacéuticamente, es decir, las moléculas con las que la especie bioactiva puede formar una interacción. Como se aprecia por expertos en la técnica, no puede haber moléculas diana primarias a las que las especies bioactivas se unen o sobre las que actúan directamente y no puede haber moléculas diana secundarias, que son parte de una vía de señalización afectada por las especies bioactivas; estas últimas podrían denominarse "objetivos validados".

10 **[0716]** En una realización, los presentes procedimientos son útiles en aplicaciones de cáncer. La capacidad de matar rápidamente y específicamente las células tumorales es una piedra angular de la quimioterapia del cáncer. En general, utilizando los métodos de la presente invención, se pueden identificar las especies bioactivas que, cuando se introducen en cualquier célula tumoral (primaria o cultivada), inducen la apoptosis, la pérdida de la muerte celular de la división celular o disminución del crecimiento celular. Esto se puede hacer de novo, o mediante la aleatorización sesgada hacia agentes conocidos para el cáncer, tales como angiostatina, que inhibe el crecimiento del vaso sanguíneo. De acuerdo con una realización de la presente invención, los métodos para la síntesis de una molécula unida a un único oligonucleótido identificador de cadena están dirigidos a un compuesto diana que se sabe que está involucrado en la inducción de la apoptosis, la pérdida de la muerte celular de la división celular o disminución del crecimiento celular.

15 **[0717]** Los objetivos pueden incluir, por ejemplo, proteínas conocidas tales como Abl, Src, Ras, y otras, que conducen a un crecimiento celular anormal en ciertas células o el desarrollo de micrometástasis. Por lo tanto, en una realización, especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la invención se introducen en las células de cáncer para seleccionar las especies bioactivas que revierten o corrigen una condición de cáncer. Una de las características de la señal de actividad de oncogén en las células es la pérdida de inhibición por contacto y la capacidad de crecer en agar blando. Cuando por ejemplo, Abl, Src, o Ras son células expresadas por 3T3 y se someten a la selección con puromicina, todas las células 3T3 hiper-transforman y se desprenden de la placa. Las células se pueden eliminar por lavado con medio fresco. Esto puede servir como la base de un cribado, ya que las células que expresan una especie bioactiva que tienen actividad anti-cáncer permanecerán unidas a la placa y formarán colonias.

20 **[0718]** Del mismo modo, el crecimiento y/o propagación de ciertos tipos de tumores se ve reforzada por las respuestas estimuladoras de factores de crecimiento y citocinas (PDGF, EGF, heregulina, y otros) que se unen a receptores en la superficie de tumores específicos. En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la invención se usan para inhibir o detener el crecimiento del tumor y/o difundir la selección de especies bioactivas capaces de bloquear la capacidad del factor de crecimiento o citocinas para estimular la célula tumoral. La introducción de especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención en células tumorales específicas con la adición del factor de crecimiento o citoquina, seguido de la selección de especies bioactivas que bloquean la unión, señalización, respuestas fenotípicas y/o funcionales de estas células tumorales al factor de crecimiento o citoquina en cuestión, representan una realización de la presente invención.

25 **[0719]** Del mismo modo, la propagación de las células cancerosas (invasión y metástasis) es un problema importante que limita el éxito de terapias contra el cáncer. La capacidad de inhibir la invasión y/o migración de células tumorales específicas sería un avance significativo en la terapia de cáncer. Se sabe que las células tumorales que tienen un alto potencial metastásico (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células de pulmón, carcinoma de mama y de ovario) pueden tener especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención introducidos en ellas, y especies bioactivas seleccionadas en un ensayo de migración o invasión, inhibe la migración y/o invasión de células tumorales específicas. Aplicaciones particulares para la inhibición del fenotipo metastásico, lo que podría permitir una inhibición más específica de la metástasis, incluyen el polipéptido codificado por el gen supresor de metástasis NM23, que codifica para una quinasa de dinucleósido de difosfato. Por lo tanto, especies bioactivas que actúan como activadores de este gen podrían bloquear la metástasis. Muchos productos de oncogenes también mejoran la metástasis.

30 **[0720]** Especies bioactivas que inactivan o contrarrestan productos génicos codificados por oncogenes RAS mutados, V-MOS, v-RAF, A-Raf, v-SRC, v-FES, y v-FMS también actuarían como antimetastáticos. Especies bioactivas que pueden obtenerse mediante la invención que actúan intracelularmente para bloquear la liberación de combinaciones de proteasas requeridas para la invasión, tales como las metaloproteasas de la matriz y la uroquinasa, también podrían ser antimetastáticos eficaces.

35 **[0721]** En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se introducen en células tumorales conocidas por tener supresores de tumores inactivados, y reversión exitosa por ejemplo, mediante la compensación de supresión del supresor puede ser filtrada para, por ejemplo, la restauración de un fenotipo normal. Un ejemplo importante es la inversión de las mutaciones de inactivación por p53, que están

presentes en el 50% o más de todos los cánceres. Dado que las acciones de p53 son complejas e implican su acción como un factor de transcripción, probablemente hay muchas maneras posibles que una especie pequeña de moléculas bioactivas podría revertir la mutación. Un ejemplo podría, por ejemplo, aumentar la actividad de la quinasa dependiente de ciclina p21CIP1NVAF1. Para ser útil, la inversión tendría que trabajar para muchas de las diferentes mutaciones de p53 conocidas. Es posible examinar para una o más moléculas pequeñas que poseen las actividades citadas anteriormente.

[0722] En otra realización, los métodos de la presente invención para sintetizar y seleccionar especies bioactivas de molécula pequeña son útiles en diversas aplicaciones cardiovasculares. En una realización, los cardiomiocitos se pueden cribar para la prevención de deterioro o muerte celular en presencia de condiciones que normalmente perjudiciales, incluyendo, pero no limitado a, la presencia de fármacos tóxicos (particularmente fármacos quimioterapéuticos), por ejemplo, para prevenir corazón insuficiencia siguiente tratamiento con adriamicina; anoxia, por ejemplo, en la configuración de oclusión de la arteria coronaria; y daño celular autoinmune por ataque a partir de células linfoides activadas (por ejemplo como se ve en la miocarditis post viral y lupus). Especies bioactivas candidatas se insertan en los cardiomiocitos y las células se someten al insulto. Es posible cribar por especies bioactivas seleccionadas que previenen que cualquiera o todos: la apoptosis; despolarización de la membrana (es decir, disminuir el potencial arritmogénica de insulto); hinchazón celular; o fuga de iones específicos intracelulares, segundos mensajeros y la activación de moléculas (por ejemplo, ácido araquidónico y/o ácido lisofosfatídico).

[0723] En aún otra realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se usan para la detección de potencial de arritmia disminuida en cardiomiocitos. Los cribados comprenden la introducción de especies bioactivas candidatas, seguido por la aplicación de insultos arritmogénicos, con la detección de especies bioactivas que bloquean la despolarización específica de la membrana celular. Esto puede ser detectado utilizando pinza de parche, o mediante técnicas de fluorescencia). Del mismo modo, la actividad del canal (por ejemplo, potasio y canales de cloruro) en cardiomiocitos podría ser regulada utilizando las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención con el fin de mejorar la contractilidad y prevenir o disminuir las arritmias.

[0724] En aún otra realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se usan para la detección de las propiedades contráctiles mejoradas de cardiomiocitos y disminuir potencial insuficiencia cardíaca. La introducción de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención seguido de la medición de la velocidad de cambio de la miosina polimerización/despolimerización usando técnicas fluorescentes se puede hacer. Es posible cribar por especies bioactivas que aumentan la velocidad de cambio de este fenómeno, lo que puede resultar en una mayor respuesta contractiva de todo el miocardio, similar al efecto visto con digitalis.

[0725] En una realización adicional más, especies bioactivas seleccionadas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención pueden ser útiles para la identificación de agentes que intervienen en la regulación del ciclo del calcio intracelular y sarcolema en cardiomiocitos para prevenir arritmias. Es posible cribar por especies bioactivas que regulan el intercambio de sodio-calcio, función de la bomba de protones de sodio, y la regulación de la actividad de calcio -ATPasa en las células humanas o animales.

[0726] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles para la identificación de agentes que disminuyen los fenómenos embólicos en las arterias y arteriolas que conducen a golpes (y otros eventos oclusivos que conducen a la insuficiencia renal y la isquemia de las extremidades) y angina que precipita un infarto de miocardio se seleccionan. Por ejemplo, es posible cribar por especies bioactivas que disminuirán la adhesión de plaquetas y leucocitos, y por lo tanto disminuir los eventos de oclusión.

[0727] La adhesión en este ajuste puede ser inhibida por las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención una vez que tales especies bioactivas se insertan en las células endoteliales (células quiescentes o activadas por citoquinas, es decir, IL-1, y factores de crecimiento, es decir, PDGF I EGF) y luego se filtran, ya sea para: 1) regulación a la baja de la expresión de molécula de adhesión en la superficie de las células endoteliales (ensayo de unión); 2) el bloqueo de la activación de la molécula de adhesión en la superficie de estas células (ensayo de señalización); o 3) la liberación de una manera autocrina de moléculas biológicas incluyendo péptidos que bloquean la unión al receptor cognado en la célula adherente receptor.

[0728] Fenómenos embólicos también pueden abordarse mediante la activación de enzimas proteolíticas en las superficies celulares de las células endoteliales, y por lo tanto la liberación de enzima activa que puede digerir coágulos de sangre. Por lo tanto, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se pueden introducir en las células endoteliales, seguido de ensayos fluorogénicos estándar, que permitirán el control de la actividad proteolítica en la superficie celular hacia un sustrato conocido. especies bioactivas se pueden seleccionar que activan enzimas específicas hacia sustratos específicos.

[0729] En una realización, la inflamación arterial en el establecimiento de vasculitis y post-infarto puede ser regulada por la disminución de las respuestas quimiotácticas de leucocitos y los leucocitos mononucleares. Esto se puede

lograr mediante el bloqueo de los receptores quimiotácticos y sus vías de respuesta en estas células. especies bioactivas candidatas por lo tanto se pueden insertar en estas células, y se pueden cribar para la inhibición de la respuesta quimiotáctica a diversas quimiocinas (por ejemplo, a la familia de IL-8 de quimioquina, RANTES) en ensayos de migración celular.

5
 [0730] En aún otra realización, la reestenosis arterial después de una angioplastia coronaria puede ser controlada mediante la regulación de la proliferación de células de las células íntimas vasculares y capilares y/o endoteliales arteriales. Especies bioactivas candidatas pueden ser insertadas en estos tipos de células y puede ser monitoreada su proliferación en respuesta a estímulos específicos. Es posible cribar por especies bioactivas que son capaces de bloquear la expresión o función de c-myc y otros productos de oncogenes en células de músculo liso para detener su proliferación. También sería posible introducir las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención en células de músculo liso vascular y para la detección de especies bioactivas que pueden inducir selectivamente la apoptosis.

15
 [0731] La aplicación de especies bioactivas de molécula pequeña puede requerir administración dirigida de fármacos; éstos están disponibles por ejemplo, con stents, recubrimientos de hidrogel, y sistemas de catéter a base de infusión. Especies bioactivas que regulan hacia abajo los receptores de la endotelina -1A o que bloquean la liberación de la potente vasoconstrictor y mitógeno de células del músculo liso vascular endotelina-I también pueden ser candidatos para agentes terapéuticos. En consecuencia, es posible cribar por especies bioactivas que pueden inhibir el crecimiento de estas células, o impedir la adherencia de otras células en la circulación conocidas para liberar factores de crecimiento autocrinos, tales como las plaquetas (PDGF) y los leucocitos mononucleares.

20
 [0732] El control del crecimiento capilar y los vasos sanguíneos es un objetivo importante con el fin de promover un aumento del flujo sanguíneo a áreas isquémicas (crecimiento), o para de corte el suministro de sangre (inhibición de la angiogénesis) de los tumores. Especies bioactivas candidatas se pueden insertar en las células endoteliales capilares y el crecimiento de tales células puede ser monitoreado. Los estímulos tales como baja tensión de oxígeno y grados variables de factor angiogénicos pueden regular las respuestas, y se puede detectar especies bioactivas que puedan producir el fenotipo apropiado. La detección de especies bioactivas capaces de actuar como antagonismos de factor de crecimiento celular endotelial vascular, importantes en la angiogénesis, también serían útiles.

25
 [0733] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles en la detección de la disminución de la aterosclerosis que producen mecanismos para encontrar moléculas biológicas que regulan el metabolismo LDL y HDL. Especies bioactivas candidatas se pueden insertar en las células apropiadas (incluyendo hepatocitos, leucocitos mononucleares, células endoteliales) y uno puede detectar especies bioactivas que conducen a una liberación disminuida de LDL o disminución de síntesis de LDL, o por el contrario a un aumento de la liberación de HDL o mejora de la síntesis de HDL. También es posible cribar por especies bioactivas que disminuye la producción de LDL oxidada, que ha sido implicado en la aterosclerosis y aislado a partir de lesiones ateroscleróticas. Esto podría ocurrir, por ejemplo, mediante la activación de los sistemas o enzimas reductoras, o el bloqueo de la actividad o producción de enzimas implicadas en la producción de LDL oxidada, tal como 1 5-lipoxigenasa en los macrófagos.

35
 [0734] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se utilizan en cribado para regular la obesidad a través del control de los mecanismos de la ingesta de alimentos o la disminución de las respuestas de señalización del receptor de vías que regulan el metabolismo. Se puede examinar por especies bioactivas que regulan o inhiben las respuestas de receptores de colecistoquinina y galanina de neuropéptido Y (NPY). especies bioactivas candidatas se pueden insertar en las células que tienen estos receptores clonados, y se puede detectar especies bioactivas que bloquean las respuestas de señalización a la galanina y NPY. De una manera similar, se puede detectar especies bioactivas que regulan el receptor de leptina.

40
 [0735] En una realización adicional más, especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se pueden usar en pantallas en las aplicaciones de la neurobiología. Especies bioactivas candidatas pueden ser utilizadas para la detección de anti-apoptóticos para la preservación de la función neuronal y la prevención de la muerte neuronal. Cribados iniciales se llevarían a cabo en el cultivo celular. Una aplicación incluiría la prevención de la muerte neuronal, por apoptosis, en la isquemia cerebral resultante de accidente cerebrovascular. La apoptosis es conocida por ser bloqueada por el polipéptido inhibidor a de la apoptosis neuronal (NAIP); cribados para su regulación por incremento, o efectuar cualquier paso acoplado podrían producir especies bioactivos que bloquean selectivamente la apoptosis neuronal. Otras aplicaciones incluyen enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington.

50
 [0736] En otra realización, especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se pueden usar en pantallas en aplicaciones de biología ósea. Se sabe que los osteoclastos juegan un papel clave en la remodelación ósea, rompiendo el hueso "viejo", por lo que los osteoblastos pueden establecer "nuevo" hueso. En la osteoporosis se tiene un desequilibrio de este proceso. Un examen para la hiperactividad de los osteoclastos se puede configurar mediante la introducción de especies bioactivas candidatas a estas células, y luego la detección de especies bioactivas que producen: 1) un procesamiento disminuido de colágeno por estas células; 2) disminución de

la formación en cajas en astillas de hueso; y 3) disminución de la liberación de calcio de los fragmentos de hueso.

[0737] Las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención también se pueden usar en pantallas para agonistas de moléculas biológicas morfogénicas de hueso y miméticos de la hormona para estimular, regular, o mejorar la formación de hueso nuevo (de una manera similar a la hormona paratiroidea y la calcitonina, por ejemplo). Estos tienen uso en la osteoporosis, las fracturas de difícil cicatrización, y para acelerar la velocidad de cicatrización de nuevas fracturas. Además, las líneas celulares de origen de tejido conjuntivo se pueden tratar con especies bioactivas candidatas y se seleccionaron para su crecimiento, proliferación, actividad estimuladora de colágeno, y/o capacidad de incorporación de prolina sobre los osteoblastos diana. Alternativamente, las especies bioactivas candidatas pueden ser seleccionadas por su capacidad para aumentar la producción de colágeno o hueso.

[0738] En una realización, especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se pueden cribar para las actividades que son útiles en diversas aplicaciones de la biología de la piel. Respuestas de queratinocitos a una variedad de estímulos pueden resultar en la psoriasis, un cambio proliferativo en estas células. Especies bioactivas candidatas se pueden insertar en células retiradas de las placas psoriásicas activas, y se puede detectar especies bioactivas que disminuyen la tasa de crecimiento de estas células.

[0739] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención se pueden cribar para las actividades que son útiles en la regulación o la inhibición de la formación de queloides (es decir, cicatrización excesiva). Especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en las células del tejido de la piel conectiva aislada a partir de individuos con esta condición, y se puede detectar especies bioactivas que disminuyen la proliferación, la formación de colágeno, o la incorporación de prolina. Los resultados de este trabajo pueden ser extendidos para tratar la cicatrización excesiva que también se produce en pacientes con quemaduras. Si se encuentra un motivo de especies bioactivas común en el marco de los trabajos de queloides, entonces se puede probar si este motivo se puede utilizar ampliamente en una forma tópica para disminuir la cicatrización tras la quemadura.

[0740] Del mismo modo, la cicatrización de heridas para úlceras diabéticas y otras condiciones crónicas de "fracaso en la curación" en la piel y extremidades pueden ser reguladas por proporcionar señales de crecimiento adicionales a células que se ubican en las capas de piel y dérmicas. Miméticos de factores de crecimiento pueden de hecho ser muy útiles para esta enfermedad. Especies bioactivas candidatas se pueden insertar en las células del tejido de la piel conectiva, y se puede detectar especies bioactivas que promueven el crecimiento de estas células en condiciones "duras", tales como baja tensión de oxígeno, bajo pH, y la presencia de mediadores inflamatorios.

[0741] Aplicaciones cosmeceúticas de la presente invención incluyen el control de la producción de melanina en melanocitos de la piel. Un péptido de origen natural, arbutina, es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, una enzima clave en la síntesis de melanina. Especies bioactivas candidatas se pueden introducir en los melanocitos y los estímulos que aumentan la síntesis de melanina se aplica a las células conocidas. Se puede detectar especies bioactivas que inhiben la síntesis de melanina en estas condiciones.

[0742] En una realización, se puede detectar la actividad de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención que son útiles en aplicaciones de endocrinología. Los métodos de la presente invención y de las especies bioactivas obtenidas de este modo se pueden aplicar ampliamente a cualquier red endocrina, factor de crecimiento, citoquina o quimioquina que implica un péptido de señalización o polipéptido que actúa ya sea de una manera endocrina, paracrina o autocrina que se une o se dimeriza un receptor y activa una cascada de señalización que da como resultado un resultado fenotípico conocido o funcional. Se puede detectar especies bioactivas que o bien imitan una hormona deseada (es decir, la insulina, la leptina, la calcitonina, PDGF, EGF, EPO, GM-CSF, IL-17, miméticos) o inhibe su acción por cualquiera de bloqueo de la liberación de la hormona, el bloqueo de su unión a un polipéptido receptor o portador específico (por ejemplo, polipéptido de unión a CRF), o inhibir las respuestas intracelulares de las células diana específicas a tal hormona. También es posible cribar por especies bioactivas que aumentan la expresión o la liberación de hormonas de las células que normalmente las producen. Esto tendría amplias aplicaciones en condiciones de deficiencia hormonal.

[0743] En una realización, se puede detectar la actividad de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención que son útiles en aplicaciones de enfermedades infecciosas. Latencia (virus del herpes tales como CMV, EBV, HBV, y otros virus tales como el VIH) viral y su reactivación son un problema significativo, particularmente en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con SIDA y pacientes de trasplante). La capacidad de bloquear la reactivación y la propagación de estos virus es un objetivo importante. Las líneas celulares conocidas para albergar o ser susceptibles a la infección viral latente pueden estar infectadas con el virus específico, y después estímulos se pueden aplicar a estas células que se han demostrado para conducir a la reactivación y la replicación viral. Esto puede ser seguido por la medición de los títulos virales en el medio y marcado de células para cambios fenotípicos. Especies bioactivas candidatas a continuación, pueden introducirse en estas células en las condiciones anteriores, y se puede detectar especies bioactivas que bloquean o disminuyen el crecimiento y/o la liberación del virus. Al igual que con agentes quimioterapéuticos, estos experimentos también pueden realizarse en combinación con fármacos que sólo son parcialmente eficaces hacia este resultado, y se puede detectar especies

bioactivas que mejoran el efecto virucida de estos fármacos.

[0744] Un ejemplo de muchos es la capacidad de bloquear la infección por VIH-1. VIH-1 requiere Cd4 y un correceptor que puede ser uno de varios receptores acoplados a G-polipéptido de siete transmembranas. En el caso de la infección de los macrófagos, CCR-5 es el correceptor requerido, y existe una fuerte evidencia de que un bloque de CCR-5 resultará en la resistencia a la infección por VIH-1. Hay dos líneas de evidencia para esta afirmación. En primer lugar, se sabe que los ligandos naturales para el CCR-5, las quimiocinas CC RANTES, MIPIa y MIPIb son responsables de Cd8 + mediada por la resistencia al VIH. En segundo lugar, los individuos homocigotos para un alelo mutante de CCR-5 son completamente resistentes a la infección por VIH. En consecuencia, se puede detectar la actividad de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención que son inhibidores para la interacción CCR-5/VIH.

[0745] Los virus son conocidos para entrar en células por medio de receptores específicos que se unen a las células (por ejemplo, el VIH utiliza Cd4, coronavirus utiliza Cd13, virus de la leucemia murina utiliza polipéptido de transporte, y el virus del sarampión utiliza CD44) y fusionarse con las células (VIH utiliza receptor de quimioquina). Especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en células diana que se sabe que son permisivas para estos virus, y se puede detectar especies bioactivas que bloquean la capacidad de estos virus para unirse a y fusionarse con células diana específicas.

[0746] En una realización, se puede detectar la actividad de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención que tienen aplicaciones en el ámbito de organismos infecciosos. Organismos intracelulares tales como micobacterias, listeria, salmonella, neumocistis, yersinia, leishmania, T. cruzi, pueden persistir y replicarse dentro de las células, y convertirse en activos en pacientes inmunodeprimidos. En este momento hay drogas en el mercado y en desarrollo que son o bien sólo parcialmente eficaces o ineficaces contra estos organismos. Especies bioactivas candidatas se pueden insertar en células específicas infectadas con estos organismos (pre o post-infección), y se puede detectar especies bioactivas que promueven la destrucción intracelular de estos organismos en una manera análoga a "especies bioactivas antibióticas" intracelulares similares a magaininas. Además, se puede cribar para especies bioactivas que mejoran las propiedades bactericidas de fármacos bajo investigación que tienen potencia insuficiente, pero, cuando se combina con una o más especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención, son dramáticamente más potentes a través de un mecanismo sinérgico o de otra manera. Se puede detectar especies bioactivas que alteran el metabolismo de estos organismos intracelulares, de tal manera como para terminar su ciclo de vida intracelular mediante la inhibición de un evento organismal clave.

[0747] Los antibióticos que se utilizan ampliamente tienen cierta dosis dependiente, toxicidades específicas de tejido. Por ejemplo toxicidad renal se observa con el uso de gentamicina, tobramicina, y anfotericina; hepatotoxicidad se observa con el uso de INH y rifampicina; toxicidad de la médula ósea se ve con cloranfenicol; y la toxicidad de plaquetas se ve con ticarcilina, etc. Estas toxicidades limitan su uso. Se puede introducir especies bioactivas candidatas en los tipos de células específicas en las que se producen cambios específicos que conducen a daño celular o apoptosis por los antibióticos, y se puede detectar especies bioactivas, que confieren protección, cuando estas células se tratan con estos antibióticos específicos.

[0748] Además, la presente invención encuentra uso en la detección de especies bioactivas que bloquean los mecanismos de transporte de antibióticos. La rápida secreción de la corriente de sangre de ciertos antibióticos limita su utilidad. Por ejemplo penicilinas se secretan rápidamente por ciertos mecanismos de transporte en el riñón y el plexo coroideo en el cerebro. Se sabe que la probenecida bloquea este transporte y aumenta los niveles séricos y tisulares. Los agentes candidatos pueden ser introducidos en células específicas derivadas de células renales y se sabe que las células del plexo coroideo tienen mecanismos de transporte activo para los antibióticos. Se puede entonces detectar especies bioactivas que bloquean el transporte activo de antibióticos específicos y por lo tanto se extienden la vida media en suero de estos fármacos.

[0749] En una especie bioactiva de realización que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles en toxicidad de los medicamentos y aplicaciones de resistencia a fármacos. La toxicidad del fármaco es un problema clínico importante. Esto puede manifestarse como tejido específico o daño de las células con el resultado de que la eficacia del medicamento es limitada. Los ejemplos incluyen mielosupresión en la quimioterapia del cáncer de dosis alta, daño a las células epiteliales que recubren las vías respiratorias y el intestino, y pérdida de cabello.

[0750] Los ejemplos específicos incluyen muerte de cardiomiocitos inducida por adriamicina, toxicidad renal cisplatina inducida, trastornos de la motilidad intestinal inducida por vincristina, y daño renal inducido por ciclosporina. especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en tipos de células específicos con característica fenotípica inducida por fármacos o respuestas funcionales, en presencia de los fármacos, y se puede seleccionar agentes bioactivos que revierten o protegen el tipo de célula específica contra los cambios tóxicos cuando se exponen a la droga. Estos efectos pueden manifestarse como el bloqueo de la apoptosis inducida por fármacos de la célula de interés, por lo tanto cribados iniciales serán para la supervivencia de las células en la presencia de altos niveles de fármacos o combinaciones de fármacos utilizados en la quimioterapia de combinación.

[0751] La toxicidad del fármaco puede ser debida a un metabolito específico producido en el hígado o el riñón, que es altamente tóxico para las células específicas, o debido a interacciones con otros medicamentos en el hígado que bloquean o mejoran el metabolismo de un fármaco administrado. Especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en las células del hígado o del riñón después de la exposición de estas células a la droga conocida para producir el metabolito tóxico. Se puede detectar especies bioactivas que alteran la forma en que las células del hígado o del riñón metabolizan el fármaco, y para especies bioactivas que impiden la generación de un metabolito tóxico específico. La generación del metabolito puede ser seguida por espectrometría de masas, y los cambios fenotípicos pueden ser evaluados por microscopía. Tal cribado también se puede hacer en hepatocitos cultivados, se cocultivaron con células de lectura que son específicamente sensibles al metabolito tóxico. Las aplicaciones incluyen inhibidores reversibles (para limitar la toxicidad) de las enzimas implicadas en el metabolismo de drogas.

[0752] Resistencia a múltiples fármacos, y por lo tanto la selección de células tumorales, la excrecencia, y la recaída, lleva a la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer. Especies bioactivas candidatas pueden introducirse en líneas celulares tumorales (primarias y cultivadas) que han demostrado resistencia específica a múltiples fármacos. Se puede entonces cribar para especies bioactivas que confieren sensibilidad a los fármacos cuando las células se exponen al fármaco de interés, o a los medicamentos utilizados en la quimioterapia de combinación. La lectura puede ser el inicio de la apoptosis en estas células, los cambios de permeabilidad de membrana, la liberación de iones intracelulares y los marcadores fluorescentes. Las células en las que la resistencia a múltiples fármacos implica transportadores de membrana se pueden precargar con sustratos del transportador de fluorescentes, y la selección se puede realizar para especies bioactivas que bloquean el flujo de salida normal del fármaco fluorescente a partir de estas células. Especies bioactivas candidatas son particularmente adecuadas para la detección de especies bioactivas que revierten mecanismos pobremente caracterizados o recientemente descubiertos intracelulares de resistencia o mecanismos para los que existen actualmente pocos quimiosensibilizadores o ningún quimiosensibilizador, tales como mecanismos que implican LRP (polipéptido de resistencia pulmonar). Este polipéptido se ha implicado en la resistencia a múltiples fármacos en el carcinoma de ovario, melanoma maligno metastásico, y la leucemia mieloide aguda. Ejemplos particularmente interesantes incluyen selección de agentes que revierten más de un importante mecanismo de resistencia en una sola célula, que se produce en un subconjunto de las células resistentes a los fármacos, que también son objetivos importantes. Aplicaciones incluirían el cribado de inhibidores de tanto MRP (polipéptido relacionado con resistencia a múltiples fármacos) como LRP para el tratamiento de células resistentes en el melanoma metastásico, para inhibidores de tanto p-glicopolipéptido como LRP en la leucemia mieloide aguda, y para la inhibición (por cualquier mecanismo) de las tres especies polibioactivas para el tratamiento de las células pan-resistentes.

[0753] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles en la mejora del rendimiento de los medicamentos existentes o de desarrollo. El metabolismo de primer paso de los fármacos administrados por vía oral limita su biodisponibilidad oral, y puede resultar en una eficacia disminuida, así como la necesidad de administrar más fármaco para un efecto deseado. Inhibidores reversibles de las enzimas implicadas en el metabolismo de primer paso pueden así ser un complemento útil para mejorar la eficacia de estos fármacos. El metabolismo de primer paso se produce en el hígado, por lo que inhibidores de las enzimas catabólicas correspondientes pueden mejorar el efecto de los fármacos afines.

[0754] Los inhibidores reversibles serían administrados al mismo tiempo que, o un poco antes, que el fármaco de interés. El cribado de especies bioactivas candidatas en hepatocitos de inhibidores (por cualquier mecanismo, como polipéptido en la regulación, así como una inhibición directa de la actividad) de las isoenzimas particularmente problemáticas sería de interés. Éstas incluyen las isoenzimas Cyp3A4 del citocromo P450, que están involucradas en el metabolismo de primer paso de las drogas anti-VIH saquinavir y indinavir. Otras aplicaciones podrían incluir inhibidores reversibles de UDP-glucuronilo, sulfotransferasas, N-acetiltransferasas, hidrataza de epóxidos, y glutatión 5-transferasas, dependiendo de la droga. Los cribados se realizarían en hepatocitos cultivados o microsomas de hígado, y podrían implicar anticuerpos que reconocen la modificación específica realizada en el hígado, o células de lectura cocultivadas, si el metabolito tenía una bioactividad diferente que el fármaco no transformado.

[0755] Las enzimas que modifican el fármaco no necesariamente tienen que ser conocidas, si el cribado fue por falta de alteración de la droga.

[0756] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles en inmunobiología, la inflamación y las aplicaciones de respuesta alérgicas. La regulación selectiva de respuestas de los linfocitos T es un objetivo deseado con el fin de modular las enfermedades mediadas inmunológicamente de una manera específica. Especies bioactivas candidatas se pueden introducir en subconjuntos específicos de células T (TH1, TH2, Cd4+ Cd8+ y otros) y las respuestas que caracterizan esos subconjuntos (generación de citoquinas, la citotoxicidad, la proliferación en respuesta al antígeno que se presenta por un leucocito mononuclear, y otros) modificados por los miembros de la biblioteca. Se puede detectar la actividad de las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención que aumentan o disminuyen el subconjunto de células T de respuesta fisiológica conocida. Este enfoque será útil en cualquier número de condiciones, incluyendo: 1) las enfermedades autoinmunes donde se quiere inducir un estado de tolerancia (seleccionar un péptido que inhibe subconjunto de células T para reconocer una célula de cojinete auto-antígeno);

2) enfermedades alérgicas donde se quiere disminuir la estimulación de IgE de células productoras (seleccionar péptido que libera bloques de subconjuntos de células T de la célula de la estimulación de citocinas específicas que inducen interruptor para la producción de IgE); 3) en pacientes con trasplante donde se quiere inducir inmunosupresión selectiva (seleccione péptido que disminuye las respuestas proliferativas de las células T del huésped a los antígenos extraños); 4) en los estados linfoproliferativos donde se quiere para inhibir el crecimiento o sensibilizar un tumor de células T específicas a la quimioterapia y/o radiación; 5) en la vigilancia tumoral en la que se quiere inhibir la muerte de células T citotóxicas por las células tumorales que llevan ligando de Fas; y 5) en células T mediadas por enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, enfermedades del tejido conectivo (LES), esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria del intestino, donde se quiere inhibir la proliferación de las células T causantes de enfermedades (promover su apoptosis selectiva) y la destrucción selectiva resultante de los tejidos diana (cartilago, tejido conectivo, oligodendrocitos, células endoteliales intestinales, respectivamente).

[0757] La regulación de las respuestas de células B permitirá una modulación más selectiva del tipo y la cantidad de inmunoglobulina hecha y secretada por subconjuntos de células B específicos. Especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en las células B y se puede detectar la actividad de las especies bioactivos que inhiben la liberación y la síntesis de una inmunoglobulina específica. Esto puede ser útil en las enfermedades autoinmunes caracterizadas por la sobreproducción de autoanticuerpos y la producción de anticuerpos que causan alergia, tales como IgE. Se puede también detectar especies bioactivos que inhiben o potencian la unión de una subclase de inmunoglobulina específica para un antígeno específico. Por último, se puede detectar especies bioactivas que inhiben la unión de una subclase de inmunoglobulina específica a su receptor en tipos celulares específicos.

[0758] Del mismo modo, se puede seleccionar agentes bioactivos que afectan a la producción de citoquinas, por lo general mediante el uso de dos sistemas celulares. Por ejemplo, la producción de citocinas de los macrófagos, monocitos, etc. puede ser evaluada. Del mismo modo, se puede detectar especies bioactivas que imitan las citocinas, por ejemplo la eritropoyetina y IL1-17, o para especies bioactivas que se unen citoquinas tales como TNF- α , antes de que se unan a su receptor.

[0759] El procesamiento de antígenos por los leucocitos mononucleares (ML) es un paso temprano importante en la capacidad del sistema inmune para reconocer y eliminar las especies polibioactivas extrañas. Especies bioactivas candidatas se pueden introducir en líneas celulares de LD y se puede detectar especies bioactivas que alteran el procesamiento intracelular de especies bioactivas extrañas y la secuencia del péptido extraño que se presenta a las células T por MLS en su superficie celular en el contexto de la clase II MHC. Se puede buscar miembros de una biblioteca de especies bioactivas que mejoran la respuesta inmune de un subconjunto particular de células T (por ejemplo, el péptido de hecho funcionaría como una vacuna), o buscar un miembro de la biblioteca de especies bioactivas que se une más estrechamente a MHC, desplazando así especies bioactivas de origen natural, pero sin embargo las especies bioactivas serían menos inmunogénicas (menos estimuladoras para un clon específico de células T). Tales especies bioactivas de hecho inducirían tolerancia inmune y/o disminuir las respuestas inmunes a agentes extraños, tales como polipéptidos. Este enfoque podría ser utilizado en el trasplante, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades alérgicas.

[0760] La liberación de mediadores inflamatorios (citoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, factor de activación de plaquetas, histamina, especies neurobioactivas, y otros mediadores peptídicos y lípidos) es un elemento clave en el mantenimiento y la amplificación de respuestas inmunes aberrantes. Especies bioactivas candidatas pueden ser introducidas en los NM, mastocitos, eosinófilos y otras células que participan en una respuesta inflamatoria específica, y se puede detectar especies bioactivas que inhiben la síntesis, liberación y de unión al receptor afín de cada uno de estos tipos de mediadores.

[0761] En una realización, las especies bioactivas que pueden obtenerse por los métodos de la presente invención son útiles en aplicaciones de la biotecnología. Especies bioactivas aleatorias que aparecen en la superficie de las células circulantes pueden ser utilizadas como herramientas para identificar órgano, tejido, y secuencias de direccionamiento específicos de células. Cualquier célula se introduce en el torrente sanguíneo de un animal que expresa una biblioteca dirigida a la superficie celular puede seleccionarse para órganos y tejidos específicos de la orientación. Las especies bioactivas identificadas de esta manera pueden luego ser acopladas a un anticuerpo, enzima, fármaco, agente de formación de imágenes o sustancia para la que se desea la segmentación de órganos.

[0762] Otras especies bioactivas para las que los cribados pueden ser configurados incluyen: 1) especies bioactivas que bloquean por ejemplo, la actividad de factores de transcripción, utilizando líneas de células con genes informadores; 2) especies bioactivas que bloquean la interacción de dos moléculas biológicas conocidas en células, utilizando la ausencia de las funciones celulares normales, los mecanismos de transferencia de energía de los mamíferos del sistema de dos híbridos o de resonancia de fluorescencia para la detección.

Enriquecimiento

[0763] La presente invención también se refiere a un método para determinar la identidad de una entidad química que tiene una propiedad preseleccionada, que comprende las etapas de:

- i) generar una biblioteca de etiquetado de entidades químicas añadiendo etiquetas de identificación únicas para entidades químicas,
- ii) someter la biblioteca a una condición, en la que una entidad química o un subconjunto de entidades químicas que tienen una propiedad predeterminada se reparte desde el resto de la biblioteca,
- iii) recuperar un anticuerpo anti-etiqueta de la biblioteca particionada, siendo anti-etiqueta capaz de interactuar con la única etiqueta identificadora de un modo específico, y
- iv) la identificación de la entidad química que tienen una función preseleccionada descodificando la anti-etiqueta.

[0764] A la etiqueta se adjunta la entidad química mediante un procedimiento adecuado. Notablemente, a cada entidad química se añade una etiqueta por una reacción que implica una reacción química entre un grupo reactivo de la entidad química y un grupo reactivo de la etiqueta, tal como el método A y B de la sección de selección. La unión de la entidad química puede ser directa o a través de una parte molécula puente. La parte molécula puede ser cualquier estructura química adecuada capaz de conectar la entidad química a la etiqueta.

[0765] La anti-etiqueta tiene la capacidad de interactuar con la única etiqueta identificadora de un modo específico. La estructura química de la anti-etiqueta en gran medida depende de la elección de la etiqueta única. Como ejemplo, si la etiqueta única se elige como un anticuerpo, el anticuerpo anti-etiqueta se selecciona como el epítipo capaz de asociarse con el anticuerpo. En general, se prefiere usar una anti-etiqueta que comprende una secuencia de nucleótidos complementarios a una etiqueta de identificador único.

[0766] El método se puede realizar sin la amplificación en ciertas realizaciones. Sin embargo, cuando se pretende especies bioactivas más grandes, es en general preferible utilizar un anticuerpo anti-etiqueta que es amplificable. Anti-etiquetas que comprenden una secuencia de nucleótidos pueden amplificarse usando técnicas convencionales como PCR.

[0767] En el caso de que la etiqueta, así como la anti-etiqueta, sea una secuencia de ácidos nucleicos, una etiqueta: anti-etiqueta híbrida se puede formar antes de someterse la biblioteca a las condiciones de partición o tras el paso de separación. En algunas realizaciones de la invención, se prefiere formar la etiqueta: anti-etiqueta híbrida antes del paso de partición con el fin de hacer la secuencia de nucleótidos anexa relativa inerte al sistema, ya que es bien sabido que ciertas secuencias de nucleótidos pueden unirse a una diana o catalizar una reacción química.

[0768] La anti-etiqueta de oligonucleótido puede estar formada de una variedad de maneras. En una realización de la invención, la anti-etiqueta está formada como una reacción de extensión enzimática. La extensión comprende el recocido inicial de un cebador a la etiqueta de identificador único y la posterior extensión del cebador mediante una polimerasa y dNTPs. También pueden contemplarse otros tipos de reacciones de extensión. Como un ejemplo ligasas se pueden utilizar para crear el cebador a partir de sustratos de di- o trinucleótidos y la extensión se puede realizar usando una polimerasa adecuada.

[0769] Puede ser deseable recuperar la anti-etiqueta en varias etapas durante el proceso. Para este fin se prefiere en algunos aspectos de la invención proporcionar el cebador provisto de una entidad química capaz de unirse a una pareja de afinidad adecuada. Un arsenal de diferentes entidades químicas y pares de afinidad están disponibles para la persona experta en la técnica. La entidad química más ampliamente utilizada es biotina, que en general, también se prefiere según la presente invención. La biotina se une a la pareja de estreptavidina o afinidad de avidina. Una técnica estándar en el laboratorio consiste en recuperar una entidad bioquímica que tiene unida una biotina usando una fase sólida cubierta con estreptavidina. Adecuadamente, la fase sólida es una perla que se puede separar del líquido después de la acción de unión por rotación o un campo magnético en caso de que el cordón de sólido comprende partículas magnéticas.

[0770] En otros aspectos de la presente invención, la anti-etiqueta se proporciona como un oligonucleótido separado. El oligonucleótido separado se puede producir usando estrategias de síntesis amidita estándar o se puede proporcionar usando otros métodos útiles. En general se prefiere proporcionar el oligonucleótido por síntesis, al menos en parte, porque la amidita biotina se incorpora fácilmente en una cadena de oligonucleótido naciente. Después de la adición de una anti-etiqueta de oligonucleótido a un líquido que comprende entidades químicas etiquetadas con la complementación de las etiquetas de oligonucleótidos de una biblioteca de cadena doble está formada como un producto de hibridación entre la etiqueta de identificador único y el oligonucleótido anti-etiqueta.

[0771] Como se mencionó anteriormente, el oligonucleótido anti-etiqueta puede estar provisto de una entidad química, tal como biotina, capaz de unirse a una pareja de afinidad, tal como estreptavidina o avidina.

[0772] Después de la adición de los oligonucleótidos anti-etiqueta a las entidades químicas marcadas, algunos de los oligonucleótidos presentes en los medios no pueden encontrar una pareja. En una realización de la invención, se prefiere que los oligonucleótidos no hibridados a un identificador único cognado y/o anti-etiqueta se transformen en una doble hélice. En otros aspectos de la invención oligonucleótidos monocatenarios se degradan antes del paso ii) para evitar la interferencia no deseada.

[0773] La entidad química se puede utilizar para purificar la biblioteca antes o después del paso de partición. En

algunas realizaciones de la invención, el paso de purificación se lleva a cabo antes del paso de partición para reducir el ruido del sistema. En otro aspecto, la entidad química se utiliza para purificar la biblioteca separada después del paso ii) con el fin de recuperar un producto de doble cadena que puede amplificarse.

5 **[0774]** La biblioteca se somete a una condición con el fin de seleccionar entidades químicas que tienen una propiedad que es sensible a esta condición. La condición puede implicar la exposición de la biblioteca a una diana y la partición de las entidades químicas que tienen una afinidad hacia esta diana. Otra condición podría consistir en someter la biblioteca a un sustrato y la partición de entidades químicas que tienen una actividad catalítica en relación con este sustrato.

10 **[0775]** La anti-etiqueta se puede formar después del paso de partición. En un aspecto de la invención, el único nucleótido hebra que sirve como una etiqueta se hace de doble cadena, mientras que la entidad química se une a la diana de una compartimentación de afinidad. Opcionalmente, en un ciclo de temperatura repetida, una pluralidad de anti-etiquetas se puede formar como productos de extensión usando la etiqueta como plantilla. En otro aspecto de la invención, la entidad química que lleva el oligonucleótido de hebra única se separa de la diana y una anti-etiqueta complementaria se prepara posteriormente.

15 **[0776]** En el caso de que la anti-etiqueta comprende una entidad química, esta entidad química se puede utilizar para purificar la biblioteca separada. La recuperación de la anti-etiqueta se realiza a continuación por fusión de dicha anti-etiqueta de una biblioteca de cadena doble con particiones. Opcionalmente, la cantidad de anti-etiquetas puede multiplicarse por técnicas de amplificación convencionales, tales como PCR.

20 **[0777]** El método de acuerdo con la invención se puede realizar utilizando un único paso de separación. Por lo general, se prefiere, sin embargo, utilizar más de un paso de separación con el fin de seleccionar el candidato que tiene las propiedades deseadas a partir de una gran biblioteca. Por lo tanto, las anti-etiquetas recuperadas se pueden mezclar con la biblioteca inicial o un subconjunto de los mismos y los pasos de partición (paso ii)) y la recuperación (etapa iii)) puede repetirse un número deseado de veces. Opcionalmente, los restos de cadena simple en la mezcla pueden ser degradados o retirados o hechos inertes como se describe anteriormente.

25 **[0778]** Generalmente, la biblioteca separada obtenida en la etapa ii) se somete a uno o más pasos de contacto adicionalmente usando crecientes condiciones de rigurosidad. Las condiciones de rigurosidad pueden incrementarse aumentando la temperatura, la concentración de sal, acidez, alcalinidad, etc.

30 **[0779]** En una realización de la invención, la biblioteca particionada no se somete a etapas de procedimiento intermedias antes de un paso de contacto repetido. Especialmente, la biblioteca repartida no se somete a amplificación intermedia de la anti-etiqueta. Esta forma de realización puede ser ventajosa cuando se utilizan especies bioactivas relativamente pequeñas.

35 **[0780]** El método de la invención termina con un paso de decodificación, que es un paso en el que la identidad de la entidad química o entidades son descifradas por un análisis de la anti-etiqueta. Cuando la anti-etiqueta es un oligonucleótido, el paso de decodificación iv) se puede realizar mediante la secuenciación de un nucleótido anti-etiqueta. Varios métodos para la secuenciación son evidentes para el experto en la materia, incluyendo el uso de la clonación y la exposición a un microensayo.

40 **[0781]** Las etiquetas contienen grupos de reconocimiento tales como por ejemplo la secuencia de nucleótidos, epítipo(s) y otros. Las etiquetas llevan la información de la entidad a la que está unida, tales como por ejemplo, estructura de la entidad, masa, posición espacial (información de la placa), etc. Las etiquetas puede estar compuestas de anticuerpos monoclonales, especies bioactivas, proteínas, oligonucleótidos, ADN, ARN, LNA, PNA, especies bioactivas naturales, especies bioactivas no naturales, ácidos carboxílicos poliméricos u oligoméricos de arilo de hidrazino y de alquilo, ácidos carboxílicos de arilo aminoxi y alquilo poliméricos u oligoméricos, peptoides, otros polímeros naturales o oligómeros, polímeros no naturales (peso molecular > 1000 Da) u oligómeros (peso molecular < 1000 Da), moléculas pequeñas no poliméricas (peso molecular < 1000 Da) o moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da).

45 **[0782]** En una realización, las entidades consisten en moléculas no poliméricas pequeñas (peso molecular < 1000 Da). Las moléculas pequeñas son generalmente los compuestos de interés en la búsqueda de candidatos orales de drogas. Especialmente, las moléculas pequeñas que no ocurren en la naturaleza son de interés en el proceso de descubrimiento de fármacos y en una realización de la presente invención, el método se diseña para seleccionar un candidato de fármaco oral. Una variedad de especies bioactivas candidatas de fármacos están disponible en el mercado. Los fármacos candidatos de la biblioteca por lo general comprenden un grupo reactivo o un grupo que puede ser alterado en un grupo reactivo. En un aspecto preferido de la presente invención cada uno de los miembros de la biblioteca de fármaco candidato se adjunta una etiqueta de ácido nucleico a través de dicho grupo reactivo del miembro de la biblioteca y un grupo reactivo sobre el ácido nucleico. Preferiblemente, el ácido nucleico es un oligonucleótido.

50 **[0783]** En otro aspecto de la invención, las entidades consisten en moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da).

molecular > 1000 Da). En todavía otra realización, las entidades consisten en moléculas poliméricas.

[0784] Las etiquetas y las anti-etiquetas pueden estar compuestas de ARN ligado a anticuerpos monoclonales, proteínas, LNA, PNA, especies polibioactivas naturales, especies polibioactivas no naturales, arilo hidrazino polimérico u oligomérico o ácidos carboxílicos de alquilo, ácidos carboxílicos poliméricos u oligoméricos de arilo aminoxi o de alquilo, otros polímeros naturales o oligómeros, polímeros no naturales (peso molecular > 1000 Da) u oligómeros (peso molecular <1000 Da), moléculas no poliméricas pequeñas (peso molecular <1000 Da) o moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da).

[0785] Alternativamente, anti-etiquetas pueden estar compuestas de ADN ligados a anticuerpos monoclonales, proteínas, LNA, PNA, especies polibioactivas naturales, especies polibioactivas no naturales, ácidos carboxílicos de arilo hidrazino poliméricas u oligoméricas o ácidos carboxílicos de alquilo, arilo aminoxi o de alquilo poliméricas u oligoméricas, otros polímeros naturales u oligómeros, polímeros no naturales (peso molecular > 1000 Da) u oligómeros (peso molecular <1000 Da), moléculas no poliméricas pequeñas (peso molecular <1000 Da) o moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da). Alternativamente, anti-etiquetas están compuestas de oligonucleótidos, ADN o ARN. En una realización, anti-etiquetas se componen de ADN. En otra realización anti-etiquetas se componen de ARN.

[0786] Anti-etiquetas que están vinculadas a ADN o ARN también son codificadas por el ADN/ARN ligado a ellas, por ejemplo, el fago mostrado o anticuerpos que representan polisomas, especies bioactivas o proteínas, y a través de la síntesis de plantilla de ADN de anti-etiquetas, donde el ADN codifica la síntesis de la anti-etiqueta, que está ligada a su ADN durante su síntesis.

[0787] Cada compuesto químico o grupo de compuestos puede estar asociado con una etiqueta a través de la formación de un enlace covalente o no covalente. Para la formación de enlace covalente, el etiquetado puede implicar, pero no se limita a la formación de un producto de cicloadición, un producto de alquilación, un producto de arilación, un producto de acilación, un enlace amida, un enlace de éster carboxílico, un enlace de sulfonamida, un enlace disulfuro, un enlace S-alquilo, un enlace-alquilo NR, un enlace O-alquilo, un enlace arilo-vinilo, un enlace de alquinovinilo, un enlace oxima, un enlace imina, un producto bicíclico, un trizol, un hexeno, un derivado hept-2-eno 7-oxa-biciclo [2.2.1], un derivado de 7-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-eno o 7-metilo-7-aza-biciclo [2.2. 1] hept-2-eno. Enlaces no covalentes pueden implicar, pero no se limitan a, la unión a través de enlaces por ejemplo de hidrógeno, interacciones de van der Waals, pi-apilamiento o por medio de hibridación. La hibridación puede ser de entre cadenas complementarias de ADN, ARN, PNA o LNA o mezclas de las mismas. En tal caso, tanto la etiqueta como el compuesto químico lleva una hebra complementaria entre sí. La entidad, compuesto o mezcla de compuestos etiquetados pueden ser transformados en una nueva entidad etiquetada, por ejemplo, por transformación de la entidad o por transformación de la etiqueta. La transformación puede ser causada por cualquiera de las transformaciones químicas o físicas, tales por ejemplo, adición de reactivos (por ejemplo, agentes oxidantes o reductores, el ajuste del pH, etc.) o la sujeción a irradiación de rayos UV o calor.

[0788] El complejo entre etiquetas y anti-etiquetas puede estar formado en entidades marcadas de forma individual inmediatamente después de la marcación. Alternativamente, después de mezclar entidades individualmente etiquetadas, ya sea antes o después del uso opcional de la purificación de la biblioteca, o bien antes o después del enriquecimiento de la biblioteca para propiedades específicas.

Cuando etiquetas y anti-etiquetas se componen de nucleótidos el complejo consta de un nucleótido de doble cadena, por ejemplo, dúplex de ADN o los híbridos de ADN/ARN.

[0789] La entidad química de purificación (denotada "@") se puede conectar a la anti-etiqueta. La entidad química de purificación contiene un grupo que reconoce como secuencia por ejemplo nucleótidos, epítopos, grupos reactivos, ligandos de alta afinidad, etc. Las entidades químicas de purificación pueden estar compuestas de anticuerpos monoclonales, especies bioactivas, proteínas, ADN, ARN, LNA, PNA, especies bioactivas naturales, especies no naturales bioactivas, arilo de hidrazina polimérico u oligomérico o ácidos carboxílicos de alquilo, arilo o ácidos carboxílicos poliméricos u oligoméricos de alquilo aminoxi, otros polímeros naturales o oligómeros, polímeros no naturales (peso molecular > 1000 Da) u oligómeros (peso molecular <1000 Da), moléculas no poliméricas pequeñas (peso molecular <1000 Da) o moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da). Entidades químicas de purificación pueden ser, por ejemplo una secuencia de nucleótidos, biotina, estreptavidina, avidina, "etiquetas his", grupos de mercapto o grupos de disulfuro/disulfuro activado. La entidad química de purificación puede ser parte de la anti-etiqueta, por ejemplo, en el caso de que la anti-etiqueta es anticuerpos de nucleótidos basado o por ejemplo, donde una parte del anticuerpo puede servir como epítopo para otro anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo inmovilizado que sirve como filtro de purificación).

[0790] Filtros de purificación contienen componentes que se asocian, interactúan o reaccionan con entidades químicas de purificación, con lo que se forma un complejo. Este complejo permite la separación de entidades marcadas no complejadas y entidades marcadas complejadas. El filtro de purificación contiene un grupo que reconoce como secuencia por ejemplo nucleótidos, epítopos, grupos reactivos, ligandos de alta afinidad, etc. El filtro de purificación puede estar compuesto de anticuerpos monoclonales, especies bioactivas, proteínas, ADN, ARN, LNA, PNA, especies bioactivas naturales, especies no naturales bioactivas, arilo de hidrazina polimérico u

5 oligomérico o ácidos carboxílicos de alquilo, arilo aminoxi o ácidos carboxílicos de alquilo poliméricos u oligoméricos, otros polímeros naturales o oligómeros, polímeros no naturales (peso molecular > 1000 Da) u oligómeros (peso molecular < 1000 Da), moléculas poliméricas no pequeñas (peso molecular < 1000 Da) o moléculas no poliméricas grandes (peso molecular > 1000 Da). Filtros de purificación pueden ser, por ejemplo una secuencia de nucleótidos, biotina, estreptavidin, avidina, "etiquetas his", grupos de mercapto o grupos de disulfuro/disulfuro activado.

[0791] La biblioteca se sonda y se enriquece para las propiedades. Las propiedades pueden ser de afinidad, actividad catalítica o capacidad de penetración de membrana, etc.

10 [0792] La amplificación puede utilizar técnicas de PCR o TA-PCR. Anti-etiquetas son amplificables en algunos aspectos de la invención. Anti-etiquetas pueden separarse de etiquetas mediante el uso de medios físicos o químicos, tales como por ejemplo irradiación UV, el calor, el ajuste del pH, el uso de soluciones salinas, etc.

15 [0793] Entidades marcadas aisladas pueden ser identificadas a través de su etiqueta o anti-etiqueta. La identificación puede llevarse a cabo mediante clonación de las anti-etiquetas y secuenciación de su ADN/ARN o a través de análisis de masa de cualquiera de entidades marcadas o anti-etiquetas o complejos de anti-etiqueta/entidades marcadas.

20 [0794] La biblioteca de entidades marcadas puede implicar 10^{-10} a 10^{-20} o 10^{-14} o 10^{-10^2} o 10^{-10^3} o 10^{2-10^3} o 10^{2-10^4} o 10^3-10^6 o 10^3-10^8 o 10^3-10^{10} o 10^3-10^{14} o 10^5-10^6 o 10^5-10^8 o 10^5-10^{10} o 10^5-10^{14} o 10^8-10^{14} o $10^{14}-10^{20}$ entidades.

25 [0795] Los complejos de biblioteca de entidades marcadas y anti-etiquetas se pueden enriquecer para las propiedades antes de la purificación mediante el uso de entidad química de purificación y el filtro de purificación o después de la purificación.

30 [0796] El término único, cuando se usa junto con secuencias de nucleótidos, implica que al menos una de las nucleobases y/o entidades de columna vertebral de la secuencia no aparece con diferentes entidades químicas. Preferiblemente, una secuencia específica es única debido al hecho de que no hay otras entidades químicas se asocian con la misma secuencia de nucleobasas.

35 [0797] Una vez que se ha formado la biblioteca, se debe cribar la biblioteca por compuestos químicos que tienen características deseables predeterminadas. Características deseables predeterminadas pueden incluir unión a una diana, catalíticamente el cambio de la diana, hacer reaccionar químicamente con una diana de una manera que altere/modifique la diana o la actividad funcional de la diana, y unir covalentemente a la diana como en un inhibidor suicida.

40 [0798] La diana puede ser cualquier compuesto de interés. El objetivo puede ser una proteína, péptido, carbohidrato, polisacárido, glicoproteína, hormona, receptor, antígeno, anticuerpo, virus, sustrato, metabolito, análogo de estado de transición, cofactor, inhibidor, fármaco, colorante, nutriente, factor de crecimiento, célula, tejido, etc., sin limitación. Dianas particularmente preferidas incluyen, pero no se limitan a, enzima convertidora de angiotensina, renina, ciclooxigenasa, 5-lipoxigenasa, enzima convertidora IIL- 1 0, receptores de citocinas, receptor de PDGF, deshidrogenasa de monofosfato de inosina tipo II, β -lactamasas, y P-citocromo fúngico 450. Las dianas pueden incluir, pero no se limitan a, bradiquinina, elastasa neutrófila, proteínas del VIH, incluyendo tat, rev, gag, int, TA, nucleocápside, etc., VEGF, bFGF, TGF β , KGF, PDGF, trombina, teofilina, cafeína, sustancia P, IgE, sPLA2, glóbulos rojos, glioblastomas, coágulos de fibrina, PBMC, hCG, lectinas, selectinas, citocinas, ICP4, proteínas del complemento, etc.

50 [0799] Las condiciones de rigurosidad en las que se criba la biblioteca se limitan normalmente a dicha condición que mantenga la hibridación entre la etiqueta de identificador y la anti-etiqueta. Condiciones de alta rigurosidad se pueden aplicar, sin embargo, seguido de una síntesis o unión de la anti-etiqueta renovada. condiciones de cribado son conocidas por un experto normal en la técnica.

55 [0800] Los compuestos químicos que tienen características deseables predeterminadas pueden dividirse del resto de la biblioteca mientras todavía unidos a una etiqueta identificadora de ácidos nucleicos por diversos procedimientos conocidos por un experto normal en la técnica. En una realización de la invención, los productos deseables se particionan de la biblioteca entera sin degradación química del ácido nucleico unido de tal manera que los ácidos nucleicos de identificadores son amplificables. La etiqueta identificadora puede entonces amplificarse, tanto todavía unida al compuesto químico deseable como después de la separación del compuesto químico deseable.

60 [0801] En la mayoría de realización, el compuesto químico deseable actúa sobre la diana sin ninguna interacción entre la etiqueta unida al compuesto químico deseable y la diana. En una realización, los compuestos químicos deseables se unen a la diana y el complejo de compuesto-diana químico de etiqueta-deseable unido se pueden dividir a partir de productos no unidos por un número de métodos. Los métodos incluyen la unión a filtro de nitrocelulosa, cromatografía en columna, filtración, cromatografía de afinidad, centrifugación, y otros procedimientos bien conocidos.

5 [0802] Brevemente, la biblioteca se somete al paso de separación, que puede incluir contacto entre la biblioteca y una columna sobre la que está unida la diana. Todas las etiquetas que no han formado productos de hibridación con un agregado de entidad-etiqueta química o esas etiquetas asociadas con entidades químicas indeseables pasarán a través de la columna. Entidades químicas indeseables adicionales (por ejemplo, entidades que reaccionan de forma cruzada con otras dianas) pueden eliminarse por métodos contra-selección. Complejos deseables están unidos a la columna y pueden eluirse cambiando las condiciones de la columna (por ejemplo, sal, etc.) o la etiqueta asociada con el compuesto químico deseable puede ser escindido y eluido directamente.

10 [0803] Adicionalmente, los compuestos químicos que reaccionan con una diana pueden separarse de aquellos productos que no reaccionan con la diana. En un ejemplo, un compuesto químico que se une covalentemente a la diana (tal como un inhibidor suicida) puede lavarse bajo condiciones muy rigurosas. El complejo resultante puede entonces tratarse con proteínasa, ADNasa u otros reactivos adecuados para escindir un ligador y liberar los ácidos nucleicos que están asociados con el compuesto químico deseable. Los ácidos nucleicos liberados pueden amplificarse.

15 [0804] En otro ejemplo, la característica deseable predeterminada del producto deseable es la capacidad del producto para transferir un grupo químico (tal como la transferencia de acilo) a la diana y, por tanto inactivar la diana. Se podría tener una biblioteca de productos donde todos los productos que tienen un grupo químico tioéster. Tras el contacto con la diana, los productos deseables transferirán el grupo químico a la diana cambiando concomitantemente el producto deseable de un tioéster a un tiol. Por lo tanto, un método de particionado que identificaría productos que son ahora tioles (en vez de tioésteres) permitirá la selección de los productos deseables y la amplificación del ácido nucleico asociado.

20 [0805] Hay otros procesos de separación y cribado que son compatibles con la presente invención que son conocidos para un experto normal en la técnica. En una realización, los productos pueden fraccionarse por un número de métodos comunes y luego cada fracción se ensay[o entonces para la actividad. Los métodos de fraccionamiento pueden incluir tamaño, pH, hidrofobia, etc.

25 [0806] Inherente en el presente método es la selección de entidades químicas sobre la base de una función deseada; esto puede extenderse a la selección de moléculas pequeñas con una función y especificidad deseada. La especificidad puede ser necesaria durante el proceso de selección extrayendo primero secuencias identificadoras de compuestos químicos que son capaces de interactuar con una "diana" no deseada (selección negativa, o contraselección), seguido de selección positiva con la diana deseada. Como un ejemplo, los inhibidores de citocromo fúngico P-450 son conocidos por una reacción cruzada en cierta medida con el citocromo de mamífero P-450 (que resulta en efectos secundarios graves). Inhibidores altamente específicos del citocromo fúngico podrían seleccionarse de una biblioteca eliminando primero aquellos productos capaces de interactuar con el citocromo de mamífero, seguido de retención de los productos restantes que son capaces de interactuar con el citocromo fúngico.

30 [0807] Siguiendo el procedimiento de selección, se recuperan las anti-etiquetas. La recuperación puede realizarse sometiendo los complejos seleccionados para condiciones de rigurosidad que se separarán las secuencias de anti-etiqueta de la etiqueta de identificador. En el caso de ser la etiqueta y la anti-etiqueta ácidos nucleicos, las condiciones de rigurosidad pueden aumentarse aumentando la temperatura gradualmente hasta que las dos hebras de la doble hélice se fundan. Más copias de secuencias de anti-etiqueta pueden ser proporcionadas por la extensión de las secuencias de identificador usando un cebador adecuado y una polimerasa. En la alternativa, la secuencia de anti-etiqueta recuperada y/o la etiqueta de secuencia identificadora se puede someter a PCR para formar un producto de doble cadena. Los hilos que comprenden la secuencia que complementa al menos una parte de una secuencia de identificador único se aíslan posteriormente.

35 [0808] La entidad química seleccionada puede estar unida a la diana durante la extensión o amplificación o puede ser separada de la diana. En una realización de la invención, se prefiere que el objetivo está inmovilizado y el compuesto químico permanecerá unido a la diana durante la extensión o amplificación, para permitir una fácil recuperación del producto de extensión o amplificación por simple elución. En otro aspecto las entidades químicas seleccionadas se separan de las secuencias de identificador único, antes de, simultáneamente con o después de la recuperación de las secuencias de enriquecimiento.

40 [0809] A fin de recuperar las secuencias de anti-etiqueta deseadas, puede ser apropiado proporcionar las secuencias de anti-etiqueta nativas, así como las amplificadas, si está presente, con una parte de un par de afinidad molecular. Una parte de un par de afinidad molecular también se denomina en este documento como una entidad química. Las anti-etiquetas pueden entonces ser recuperadas mediante el uso de la otra parte del par de afinidad molecular unido a una fase sólida, que es posible aislar. La propiedad esencial del par de afinidad molecular es que las dos partes son capaces de interactuar con el fin de montar el par de afinidad molecular. En el campo biotecnológico se conoce una variedad de partes moleculares que interactúan que puede utilizarse como el par de afinidad molecular. Los ejemplos incluyen, pero no se restringen a las interacciones de proteína-proteína, interacciones proteína-polisacárido, ARN-proteína interacción, las interacciones ADN-ADN, las interacciones ADN-ARN, interacciones ARN-ARN, las interacciones de biotina-estreptavidina, las interacciones de ligando por medio de enzimas, interacción anticuerpo-ligando, la interacción proteína-ligando, etc.

[0810] Un par de afinidad molecular adecuado es biotina-estreptavidina. Las secuencias de anti-etiqueta pueden estar provistas de biotina, por ejemplo, usando un cebador unido a un resto de biotina en el paso de amplificación o extensión y en contacto con la secuencia de anti-etiquetada de biotina con perlas recubiertas con estreptavidina.

5 **[0811]** Después de la recuperación de las secuencias de anti-etiqueta, éstas se ponen en contacto con la biblioteca inicial o una fracción y se permite una biblioteca enriquecida para formarse por la hibridación de las secuencias de anti-etiqueta a la secuencia afín de la etiqueta de identificador único.

10 **[0812]** El método de acuerdo con la invención se puede repetir una o más veces. En una segunda ronda del método, la parte de la biblioteca de cadena simple no reconocida por una secuencia de anti-etiqueta se puede borrar de los medios de reacción o la parte restante de la biblioteca es monocatenaria puede permanecer en mezcla con la biblioteca enriquecida. En general, no es necesario separar la parte restante de la biblioteca de una sola hebra a partir de los medios antes de la biblioteca de cadena doble enriquecida se somete a un segundo contacto con la diana porque las condiciones para la función preseleccionada por lo general son más rigurosas que la primera ronda, por lo cual los miembros de la biblioteca de una sola hebra presumiblemente que no se unirá a la diana. Sin embargo, para reducir el ruido del sistema, que puede ser útil en algunos eventos retirarse de los medios a los miembros de la biblioteca inicial monocatenaria no apareada con una secuencia anti-etiqueta. Si las secuencias de anti-etiqueta se proporcionan con una parte de un par de afinidad molecular, como la biotina, los compuestos químicos de interés pueden ser extraídos de los medios por el tratamiento con estreptavidina inmovilizada, por ejemplo perlas recubiertas con estreptavidina.

20 **[0813]** Como se mencionó anteriormente, las condiciones para la realización del segundo o posterior paso de selección es generalmente más riguroso que en el primero o en el anterior paso. Las crecientes condiciones de rigurosidad en rondas de selección secuenciales permiten la formación de una sub-biblioteca de compuestos químicos que se estrecha con respecto al número, pero enriquecido con respecto a la propiedad deseada.

25 **[0814]** En la presente descripción con reivindicaciones, los términos ácido nucleico, oligonucleótidos, oligo, y los nucleótidos se utilizan con frecuencia. Los términos nucleótido, monómero de nucleótidos, o mononucleótidos se utilizan para denotar un compuesto normalmente compuesto de dos partes, a saber, un resto de nucleobase y un esqueleto. El hueso puede en algunos casos ser subdividido en un resto de azúcar y un ligador internucleosídico. Mononucleótidos pueden estar unidos entre sí para formar un oligonucleótido. Por lo general, los mononucleótidos están vinculados a través de un enlace entre nucleósidos. El término ácido nucleico abarca mononucleótidos así como oligonucleótidos. Por lo general, sin embargo, el término denota un oligonucleótido que tiene de 2 a 30 mononucleótidos unidos entre sí a través de enlazadores internucleosídicos.

35 **Determinar el oligonucleótido identificador del complejo bifuncional**

40 **[0815]** El oligonucleótido identificador de la secuencia identificadora presente en las moléculas bifuncionales aisladas o los oligonucleótidos identificadores separados se determina para identificar las entidades químicas que han participado en la formación de la molécula. El método de síntesis de la molécula se puede establecer si la información sobre las entidades funcionales, así como el punto en el tiempo que se han incorporado en la molécula se puede deducir a partir del oligonucleótido identificador. Puede ser suficiente obtener información sobre la estructura química de las diferentes entidades químicas que han participado en la molécula para deducir la molécula completa debido a las limitaciones estructurales durante la formación. Como un ejemplo, el uso de diferentes tipos de químicas de unión puede garantizar que una entidad química en un reactivo sólo pueda transferirse a una sola posición en un andamio. Otro tipo de limitaciones químicas puede estar presente debido al impedimento estérico sobre la molécula y andamio o la entidad funcional a transferir. En general, sin embargo, se prefiere que la información se pueda deducir de la secuencia de identificador que permiten la identificación de cada una de las entidades químicas que han participado en la formación de la molécula junto con el punto en el tiempo en la historia de síntesis que las entidades químicas han sido incorporadas en la molécula (naciente).

50 **[0816]** Aunque los métodos de secuenciación de ADN convencionales están fácilmente disponibles y son útiles para esta determinación, la cantidad y la calidad de la molécula bifuncional aislada puede requerir manipulaciones adicionales antes de una reacción de secuenciación.

55 **[0817]** Cuando la cantidad es baja, se prefiere aumentar la cantidad de la secuencia de identificador por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores de PCR dirigidos a sitios de unión de cebador presentes en la secuencia identificadora.

60 **[0818]** Además, la calidad de la molécula bifuncional aislada puede ser tal que múltiples especies de moléculas bifuncionales son co-aisladas en virtud de capacidades similares para la unión a la diana. En los casos en que se aíslan más de una especie de molécula bifuncional, las diferentes especies aisladas deben ser separadas antes de la secuenciación del oligonucleótido identificador.

65 **[0819]** Así, en una realización, las diferentes secuencias de identificador de los complejos bifuncionales aisladas se clonan en vectores de secuenciación separadas antes de determinar su secuencia por métodos de secuenciación de

ADN. Esto se realiza típicamente mediante la amplificación de todas las diferentes secuencias identificadoras por PCR como se describe aquí, y luego usando un único sitio de endonucleasa de restricción en el producto amplificado para clonar direccionalmente los fragmentos amplificados en vectores de secuenciación. La clonación y secuenciación de los fragmentos amplificados a continuación, es un procedimiento de rutina que puede llevarse a cabo mediante cualquiera de una serie de métodos de biología molecular conocidos en la técnica.

[0820] Alternativamente, el complejo bifuncional o la secuencia de identificador de PCR amplificado se pueden analizar en una micromatriz. La matriz puede ser diseñada para analizar la presencia de una sola etiqueta o varias etiquetas en una secuencia de identificador.

Ejemplos

Procedimientos generales

[0821] Los siguientes procedimientos generales se utilizaron para sintetizar bibliotecas. Por ejemplo, un procedimiento general utilizado es la reacción de un reactivo con un sitio reactivo. Otro procedimiento general que se utiliza es la colocación de una etiqueta a un complejo bifuncional naciente. Sin embargo, otro procedimiento general usado es una purificación de un complejo bifuncional naciente o una extinción de un sitio reactivo, por ejemplo, por reacción con un reactivo de tal manera que el sitio reactivo se hizo no reactivo. Es de entenderse que cualquier variable como el volumen, cantidad, temperatura, presión, número, concentración, tipo de disolvente, tipo de reactivo, y la composición se describe en los siguientes procedimientos generales se puede variar de acuerdo con necesidades específicas. Es de entenderse que los resultados obtenidos por estos procedimientos generales se pueden conseguir con un gran número de otros procedimientos de variantes.

Procedimientos generales que contienen un paso de reducción de volumen:

V1) Reducción de volumen por reducción de volumen por precipitación de la liofilización

[0822] El contenido de los pozos se liofilizaron en un vac de velocidad

V2) Reducción de volumen por precipitación

[0823] La muestra se precipitó utilizando 0,1 volúmenes de 5 M NaCl y 0,5 volúmenes de isopropanol o 1,5 volúmenes de etanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó por electroforesis de gel de poliacrilamida y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

Procedimientos generales que contienen un paso de división:

[0824] S1) El conjunto total o una parte de la reserva total se divide por igual en 1-10,000 pozos, por ejemplo, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88, 96, 192, 384, o 1536 pocillos.

Procedimientos generales que contienen un paso de mezcla incluyen:

[0825] M1) El contenido de todos los pocillos se mezclaron para formar una reserva

[0826] M2) Diferentes reservas se forman mezclando los contenidos de diferentes pocillos

Procedimientos generales que modifican un reactivo

B1) Método para la generación de un aldehído alifático

[0827] El material se disolvió de nuevo en 25 μ L de NaIO₄ (50 mM en tampón de acetato de sodio pH 4 y se agitó a 25°C durante 30 min. Se añadió 25 μ l de 700 mM de tampón de fosfato a pH 6,7.

Procedimientos generales que contienen una reacción de un reactivo con un sitio reactivo:

R1) Reactivos que contienen un ácido que reacciona con una amina formando un enlace amida:

[0828] Complejos bifuncionales se distribuyeron a los pocillos. Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5 μ l de 200 mM de tampón de Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM Na-Borato pH 9,0 o 100 mM Na-borato pH 10,0. A continuación, 4 μ l de reactivo específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. A continuación 1 μ l de mezcla DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM de tampón de Na-fosfato a pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas.

R2) Reactivos que contienen un isocianato que puede reaccionar con una amina que forma un enlace de urea:

[0829] Liofilizar los contenidos de todos los pocillos. Mezclar 2 ml de 100 mM de tampón de Na-Borato pH 8, con 2 ml de 100 mM de tampón de Na-fosfato, a pH 8. Añadir 8 µL de mezcla de tampón a cada pocillo. Añadir 1 µl de BB específica en 300 mM CH₃CN a cada pocillo. Mezclar los contenidos de cada pocillo. Incubar a 50 grados centígrados durante 16 horas.

5 R3) Reactivos que contienen un grupo sulfonilo que puede reaccionar con una amina formando un enlace sulfonamida:

[0830] Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 µl de 100 mM de tampón de borato sódico a pH 9. 2 µL de reactivo específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió entonces a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas.

10

R4) Reactivos que contienen un grupo de aldehído que puede reaccionar con la formación de una amina primaria o una amina secundaria con una amina secundaria de formación de una amina terciaria:

15 **[0831]** Las muestras para someterse a aminación reductora se disolvieron en 15 µL de 200 mM de tampón de NaOAc a pH 5,0. 5 µl de BB específico se añadió a cada pocillo (200 mM en DMSO) y se incubó a 30°C durante 1 h. A continuación, 5µl de 140 mM de NaCNBH₃ recién preparada (REA000025; 8,8 mg/ml) en tampón de NaOAc a pH 5,0 se añadió a cada pocillo y las muestras se incubaron a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 25 µl de agua se añadió a cada muestra.

20

R5) Reactivos que contienen un resto heteroaromático halógenoado que puede reaccionar con una amina formando un enlace CN.

25 **[0832]** Las muestras para experimentar sustitución aromática nucleófila se disolvieron en 12 µL de 100 mM de tampón de borato a pH 9. A continuación, 12 µL de BB específico se añadió a cada pocillo (100 mM en DMSO) y todos los pocillos se incubaron durante 16 horas a 90°C. A continuación, el 40 µl de agua se añadió a cada muestra.

R6) Reactivos que contienen una amina que puede reaccionar con un ácido que forma un enlace amida.

30 **[0833]** El material se disolvió de nuevo en 10µl de H₂O. 15µl de 100 mM de Sulfo-NHS en agua y se añadió 15 µl de 100 mM EDC en agua. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 min. El material se purificó en un agua equilibrada de columna de giro directamente en 15µl 100 mM BB/RE en 100 mM de tampón de fosfato sódico a pH 8,0. La mezcla se agitó durante 45 min a 50°C o 16 horas a 37°C.

35

R7) Reactivos que contienen una amina que puede reaccionar con un ácido que forma un enlace amida.

[0834] El material se disolvió de nuevo en 35 µl de 100 mM de tampón de fosfato sódico a pH 8,0. 10 µl de 100 mM de solución de bloque en agua o DMSO se añadió. 5.0 µl de 500 mM de DMT-MM en agua se añadió. La mezcla se incubó a 30°C durante 2-24 horas.

40

R8) Reactivos que contienen un grupo aldehído que puede reaccionar con la formación de una amina primaria o una amina secundaria con una amina secundaria de formación de una amina terciaria. La reacción se realiza en un disolvente orgánico (MeOH).

45 **[0835]** El material se aplicó a una columna de DEAE (dietilo aminoetilo) que se había lavado 2 veces con Aq 10 mM. AcOH. El material en DEAE se lavó con agua seguido de lavado con MeOH. 10µl de 100 mM de BB en DMSO y se añadió 40 µl de MeOH (seco) y la mezcla se agitó a 600 rpm durante 1 h a 30°C. Se añadió una solución 10µl de NaCNBH₃ (140 mM en MeOH, recién preparado) y la mezcla se agitó durante la noche a 30°C. Después, el material fue liberado de DEAE mediante la adición de 70 µl de solución de liberación (1,5 M NaCl) y la incubación a 25°C durante 10 minutos en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. Se añadió agua al material a una concentración final de NaCl de 0,5 M. A continuación, el material se precipitó añadiendo un volumen de isopropanol como se a descrito.

50

55 **Procedimientos generales que incluyen la habilitación o que incluye un paso de control de calidad:**

QC1) Control de calidad de reacción de reactivo, por ejemplo, reacción con un oligo identificador

[0836] Antes de un paso de reacción de reactivo, 10 µl de pico1 oligo [6TCAAGGAAGTAGGTCACGTA (SEQ ID NO: 3), donde 6 es 6 = aminomodificador 5'-C2OC2, investigación de Glen 10-1905] se añadió a los pocillos específicos. Después de un paso de reacción de reactivo, una muestra de 2 µl fue tomada de pocillos específicos y se transfirió a una placa de 96 pocillos. 50µl de tampón se añadió que es compatible con el análisis de espectrometría de masas. Un análisis de espectrometría de masas se realizó de la muestra. De este modo se evaluó el rendimiento de una reacción de un reactivo con un sitio reactivo.

60

65

QC2) Control de calidad de la adición de etiqueta

[0837] En algún momento durante la síntesis de biblioteca, etiquetas etiquetadas con un 5'-fosforo-32 se añadió a los pocillos específicos. Entonces, antes de realizar un paso de adición, muestras de etiqueta fueron tomadas de un número de pocillos. Estas muestras se combinaron para servir como un marcador antes de la adición de etiquetas. Después de una adición de etiquetas, un gel PÁGINA 0,2 mm 10% se preparó y muestras de 0,5µl se tomaron de un número de pocillos. El tampón de carga fue añadido a las muestras. Las muestras se procesaron por PAGE incluyendo un marcador de peso molecular convenientemente etiquetado. El gel se transfirió a un soporte, envuelto en plástico, colocado en la película, expuesto y se revelado. La eficiencia del paso de adición de etiquetas (ligadura) se evaluó mediante la comparación de las muestras tomadas antes y después de la adición de etiquetas.

QC3) Control de calidad de reacción de reactivo

[0838] Antes de un paso de reacción de reactivo, 10 µL de pico1 oligo [6TCAAGGAAGTAGGTCACGTA (SEQ ID NO: 3), donde 6 es 6 = 5'-C2OC2 Aminomodificador, investigación Glen 10-1905] se añadió a los pocillos específicos. Después de un paso de reacción reactivo. El contenido de los pocillos seleccionados se añadió a 50µl de estreptavidina-sefarosa prelavado. El oligo pico1 fue capturado por la adición de 500 pmol de antipico1. (5TACGTGACCTACTTCCTTGA (SEQ ID NO: 4), donde 5 es 5 = 5'-Biotina-c6) e incubado durante 5 minutos a 30 grados centígrados. La muestra se centrifugó durante 1 minuto. El flujo a través se retiró y se añadió de nuevo a su pocillo de origen. La sefarosa de estreptavidina se lavó 1 vez con 500µl de 25 mM de NH4Ac a pH 7,5 y 2 veces con 500 µL de dH2O. El oligo pico1 se eluyó de la sefarosa de estreptavidina (elución repetida 2 veces) con 40µl de dH2O calentado a 80 grados centígrados. Las muestras se purificaron por ejemplo, utilizando P6 [Biorad] y 10-20µl se utilizó para los análisis de espectrometría de masas como se describe en el procedimiento general QC2. La eficiencia de las reacciones de reactivos de este modo pudo ser determinada.

QC4) Control de calidad de un paso que elimina la etiqueta o la hace no funcional

[0839] Después de la terminación de un paso de adición de la etiqueta, se añadió una etiqueta específica (opcionalmente con su anti-etiqueta). Después de la síntesis de la biblioteca, selección de la biblioteca, las etiquetas fueron investigadas para la presencia de la etiqueta específica lo que indicaría que una purificación después de la adición de la etiqueta específica no fue eficiente.

Procedimientos generales que contienen un paso de purificación:

P1) Purificación por cromatografía de exclusión por tamaño

[0840] 1 ml de suspensión P6 lavada se añadió a los pocillos de una placa de filtro (placas de 96 pocillos de Whatman Unifilter). El filtro se coloca sobre una placa de recogida de 2 ml y se centrifugó durante 4 minutos. La placa filtrante se colocó en una placa de recogida (Eppendorff). El volumen de muestras a ser purificado se ajustó a 20-70µl. La placa de SEC en la parte superior de la placa de recogida se centrifugó 4 minutos a 900 x RCF.

P2) Purificación por precipitación

[0841] La muestra se precipitó utilizando 0,1 volúmenes de 5 M NaCl y 0,5 volúmenes de isopropanol o 1,5 volúmenes de etanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó por electroforesis de gel de poli(acrilamida) y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

P3) Purificación en gel PÁGINA

[0842] Se preparó un espesor de 0,2, 1, o 2mm de 6% o 10% de gel de acrilamida PÁGINA. Una ejecución previa de gel se realizó durante 1 h a 60w. Tampón de carga PÁGINA se añade al material a ser purificado y desnaturalizado por incubación durante 10 min. @ 80C. El material se cargó en el gel y una duración de 1 h @ 60w. El gel se transfirió a un soporte de plástico, envuelto, colocado en la película, expuesto, y revelado. El gel se coloca sobre la película revelada. Una rebanada de gel correspondiente al material de interés se cortó del gel mediante la comparación con la película. El gel ejercido se distribuyó en alícuotas para filtrar columnas. 500µl de 500 mM de NH4Ac + 1 mM de EDTA a pH 7,4 se añadió a cada tubo, se incubó en un agitador calentado @ 65°C durante 16 h. El material fue recuperado por centrifugación durante 2 min @ 1000 x RCF.

P4) Purificación usando HPLC

[0843] La purificación se realizó usando un HPLC de fase inversa con una columna Waters XterraRP 8. Un perfil de gradiente de fase móvil binaria para eluir el producto con un tampón acuoso de acetato de trietilamonio 50 mM a pH 7,5 y 99% acetonitrilo/1% solución de agua. El material purificado se concentró por liofilización y el residuo resultante se disolvió en 5 ml de agua.

P5) Purificación por cromatografía de intercambio iónico

[0844] El material se aplicó a una columna de DEAE (dietilo aminoetilo) que se había lavado 2 veces con 10 mM AcOH Ac. El material en DEAE se lavó extensamente con agua. Después, el material fue liberado de DEAE mediante la adición de 200µl de solución de liberación (1,5 M de NaCl) y la incubación a 25°C durante 10 minutos en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. Se añadió agua al material a una concentración final de NaCl de 0,5 M.

Procedimientos generales que contienen un paso de inactivación:

Q1) Desfosforilación para eliminar los 5' fosfatos de las etiquetas haciéndolas incapaces de participar en un paso de marcado, por ejemplo una ligadura

[0845] La muestra se desfosforiló mediante la adición primero de 80 µL de tampón SAP (200 mM hepes a pH 7,8, 100 mM MgCl₂) y 2 µL de fosfatasa alcalina (USB, 40 U/µl) a la muestra seguido de incubación de la muestra a 37°C durante 1 hora. La fosfatasa se inactiva por incubación a 68°C durante 10 minutos. La muestra se precipitó usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

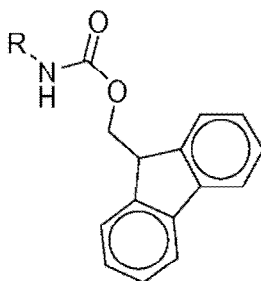
Procedimientos generales que contienen un paso de etiquetado:

[0846] T1) 10 µL de tampón que contiene 120 mM de HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxi-etilo)-piperazina-1-ilo]-etanosulfónico) a pH 7,8, 40 mM de MgCl₂, 40 mM DTT (ditiotreitolo) y 4 mM ATP se añadió a cada pocillo. 500 pmol de etiquetas de doble cadena (por ejemplo, la combinación A-0001 y Ax-0001) también se añadió. A continuación, el recocido se llevó a cabo por una rampa de 80°C a 20° en un termociclador (Eppendorf Mastercycler Gradient). 1µl de T4 ADN ligasa (20 U/µl) se añadió a cada pocillo. Las muestras se incubaron a continuación en una máquina PCR con el siguiente perfil de temperatura: 25°C durante 10 min, 45°C durante 10 min, y 25°C durante 10 min. La ligasa se inactivó por las muestras de incubación a 68°C durante 10 min.

Procedimientos generales que contienen un paso de desprotección :

D1) Extraer los grupos de protección Fmoc en una columna de intercambio iónico DEAE liberando una amina

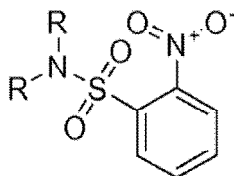
[0847] Este procedimiento también se puede utilizar para la eliminación de grupos de protección mseg Grupo de protección Fmoc (fluorenilmetoxicarbonilo):



[0848] Para eliminar el grupo de protección Fmoc, el material se aplicó a una columna de DEAE (dietilo aminoetilo) que se había lavado 2 veces con 10 mM AcOH Ac. El material en DEAE se lavó con agua y se añadió 2 mL 10% de piperidina en dH₂O seguido por incubación durante 10 min a TA. Se añadieron otros 2 ml de 10% piperidina en dH₂O y se incubó durante 10 min @ TA. La columna se drenó y se lavó con 4x10ml dH₂O. El material se eluyó mediante la adición de 750µl de solución de lanzamiento (1,5 M NaCl). Incubar @ 60C en un agitador. Repetir opcionalmente paso de elución/liberación.

D2) Extraer los grupos de protección Ns en disolvente orgánico en un grupo de protección de columna de intercambio iónico DEAE Ns (2-nitro-bencenosulfonilo):

[0849]



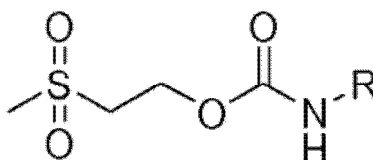
[0850] Para eliminar el grupo de protección Ns, el material se aplicó a una columna de DEAE (dietilo aminoetilo) que se había lavado 2 veces con 10 mM AcOH Ac. El material en DEAE se lavó con agua seguido de lavado con DMF (dimetilo formamida). A continuación, el material sobre DEAE se incubó en una solución de 0,5 M de mercaptoetanol y 0,25 M DIPEA (*N,N'*-diisopropiletilamina) en dimetilformamida y se incubó durante 24 horas a 25°C en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. A continuación, el material sobre DEAE se lavó con 0,3 M de AcOH en DMF, a continuación, dos veces con DMF y después con agua. Después, el material desprotegido-Ns fue liberado de DEAE mediante la adición de 70µl de solución de liberación (1,5 M NaCl) y la incubación a 25°C durante 10 minutos en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. Se añadió agua al material a una concentración final de NaCl de 0,5 M. A continuación, el material se precipitó añadiendo un volumen de isopropanol como se describe.

D3) Eliminar los grupos de protección Fmoc en solución acuosa

[0851] Este procedimiento también se puede utilizar para la eliminación de grupos de protección mseg en muestras de solución acuosas se volvieron a disolver en agua y se ajustó a 6% de piperidina. Las muestras se incubaron a continuación a 25°C durante 30 minutos para eliminar los grupos de protección Fmoc.

D4) Extraer los grupos de protección mseg en solución acuosa

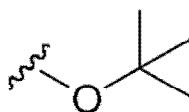
[0852] Grupo de protección mseg (2-(metilo sulfonilo) carbamato de etilo) utilizado para la protección de aminas primarias:



[0853] Grupos de protección mseg se eliminaron disolviendo el material en 25 µL de 0,1 M tampón de borato de sodio a pH 10 e incubando a 40°C durante 3 horas. A continuación, el material se liofilizó y se disolvió en 85µl de H₂O.

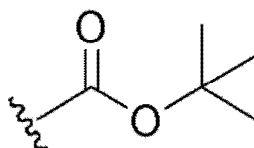
D5) Extraer tBu, Me, y grupos de protección Et liberando el ácido carboxílico en solución acuosa

[0854] El material liofilizado se disolvió en 20 µl de 100 LiOH mM y se incubó a 80°C en la máquina de PCR para 30 minutos. 40µl mM de tampón NaOAc 100 pH 5 se añadió grupo de protección tBu:



D6) Extraer grupo de protección Boc liberando la amina en solución acuosa

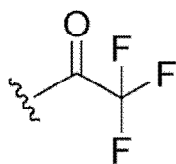
[0855] El material liofilizado se disolvió en 20 µL 37,5 mM NaOAc y 5 µL 1 M de MgCl₂ y se incubó a 70°C ON (tapa 100°C) en la máquina PCR
Grupo de protección Boc:



D6) Extraer grupo de protección TFAC liberando la amina en solución acuosa

[0856] El material liofilizado se disolvió en 20 µL y se incubó a 45°C ON (Tapa 50°C) en máquina PCR durante 18 horas.

[0857] Grupo de protección TFAC:

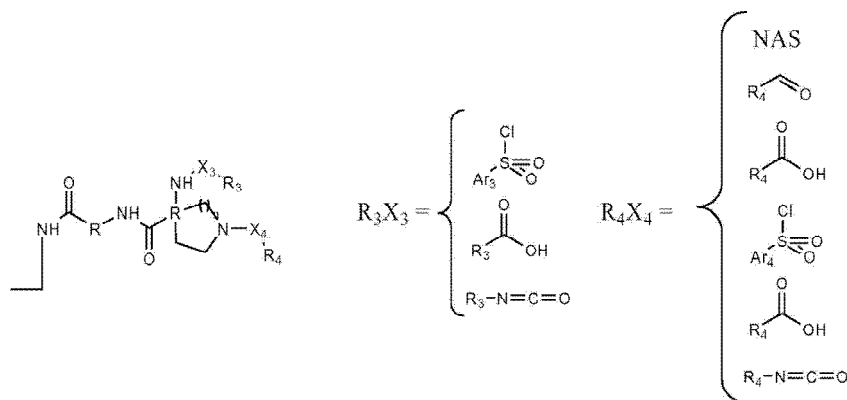


Ejemplo 1: Síntesis y selección de afinidad de una codificación de biblioteca en el orden de 65.000 compuestos de andamio

[0858] Este ejemplo ilustra el uso de procedimientos generales en el siguiente orden:

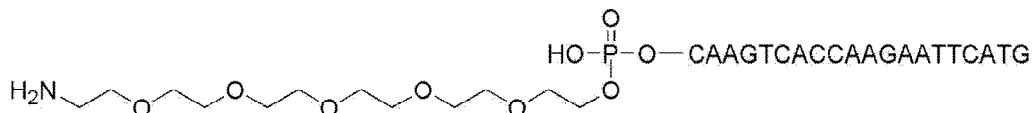
- Bloques de posición A (reactivos) y etiquetas: R1-P1-T1-P1-Q1-V2,
- Bloques de posición B (reactivos) y etiquetas: T1-P1-R¹-P1-Q1-D4-V1,
- Bloques de posición C (reactivos) y etiquetas: T1-P1-(R1/R3/R2)-P1-Q1-V2-D2-V2,
- Bloques de posición D (reactivos) y etiquetas: T1-P1-(R1/R2/R3/R4/R5)-P1-D3-V2-P3

[0859] Se sintetizó una biblioteca del orden de 65.000 de moléculas pequeñas etiquetadas con ADN. Las moléculas pequeñas sintetizadas se ramificaron.



Esquema 1.1. Diseño de las moléculas de visualización sintetizadas. Bloques R_3X_3 (reactivos) incluían cloruros de sulfonilo (Ar_3-SO_2-Cl), ácidos (R_3-COOH), e isocianatos ($R_3-N=C=O$). Bloques R_4X_4 (reactivos) incluían heteroaromáticos sustituidos por cloro y flúor (HetAr-Cl/F), aldehídos ($R_4-C=O$), ácidos (R_4-COOH), cloruros de sulfonilo (Ar_3-SO_2-Cl), e isocianatos ($R_3-N=C=O$)

[0860] El primer conjunto de bloques de construcción (reactivos) (véase tabla 1.5A) se cargaron en un oligo de visualización:



Esquema 1.2. El oligo de visualización que contiene un sitio de reacción química (H_2N), un enlazador de polietilenglicol, y una etiqueta de oligonucleótido.

[0861] Posteriormente, los grupos de protección Fmoc presentes en los bloques de construcción cargados (reactivos) se eliminaron mediante su incubación en una solución de 6% de piperidina en agua a 25°C durante 30 minutos. Las muestras fueron luego purificadas usando columnas de filtración en gel de giro P-6 (BioRad).

[0862] 900 pmol de oligo de visualización se añadió a cada uno de 16 pocillos. En cada pocillo el oligo de visualización lleva a un bloque de construcción específico (bloque de construcción de posición A).

Ligadura de etiquetas A

[0863] 10 μL de tampón que contiene 120 mM de HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxi-etilo)-piperazina-1-ilo]-etanosulfónico) pH 7,8, MgCl_2 40 mM, Se añadieron de DTT 40 mM (ditiotreitól) y 4 mM ATP a cada pocillo. 500 pmol codones A de doble cadena (por ejemplo, la combinación A-0001 y Ax-0001) se añadió también (véase tabla 1.4A para las etiquetas y los correspondientes bloques de construcción (reactivos)). A continuación, el recocido se llevó a cabo por una rampa de 80°C a 20°C en un termociclador (Eppendorf Mastercycler Gradient) En un pocillo 50 pmol de doble cadena 5'-fosfato 32 marcado con A-codón se añadió. $1\mu\text{L}$ de T4 ADN ligasa (20 U/ μL) se añadió a cada pocillo. Las muestras se incubaron a continuación en una máquina PCR con el siguiente perfil de temperatura: 25°C durante 10 min, 45°C durante 10 min, y 25°C durante 10 min. La ligasa se inactivó por las muestras de incubación a 68°C durante 10 min. Después se añadió 25 μL de agua a cada muestra. Para permitir la verificación de la eficiencia del siguiente paso de desfosforilación, un codón de "Dummy A" etiquetado con 5'-fósforo-32 se añadió a una muestra. Complejos bifuncionales se purificaron usando filtración en gel con Bio-Gel P-6, (Bio-Rad) y se agruparon los contenidos de los pocillos.

Desfosforilación

[0864] La muestra agrupada se desfosforiló mediante la adición primero de 80 μL de tampón SAP (200 mM hepes pH 7,8, MgCl_2 100) y 2 μL de fosfatasa alcalina (USB, 40 U/ μL) a la muestra combinada seguido de incubación de la muestra a 37°C durante 1 hora. La fosfatasa se inactiva por incubación a 68°C durante 10 minutos. La muestra se precipitó usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

Ligadura de etiquetas B

[0865] La muestra se disolvió en agua y se distribuyó por igual a 16 pocillos. A cada pocillo 750 pmol de doble hebra se añadió B-codón y se realizó la ligadura y la desfosforilación como se describe para la ligación de los A-codones. Después de la ligación y la inactivación de la enzima, se liofilizaron las muestras.

Carga de bloques de construcción de posición B (reactivos)

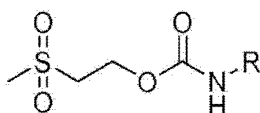
[0866] Cada muestra se disolvió 5 μL 200 mM de tampón de Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM de Na-borato a pH 9,0 o 100 mM de Na-Borato a pH 10,0 de acuerdo con las condiciones de reacción previamente identificadas. A cada pocillo se añadió 4 μL de solución de un bloque de construcción (100 mM en sulfóxido de dimetilo). Para cada pocillo 0,72 μL de 0,5 M de solución DMT-MM en agua se mezcló con 0,28 μL de 200 mM de tampón de Na-fosfato a pH8 y se añadió al pocillo. Los pocillos se incubaron a continuación a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). Después, se añadieron 40 μL de agua a cada muestra. Las muestras se purificaron usando filtración en gel con Bio-Gel P-6, (Bio-Rad). Las muestras se combinaron y se purificaron por precipitación con isopropanol como se ha descrito.

Desfosforilación

[0867] La muestra agrupada se desfosforiló mediante la adición primero de 80 μL de tampón que contiene 200 mM HEPES pH 7,8 y MgCl_2 100 mM y 2 μL fosfatasa alcalina (USB, 40 U/ μL) a la muestra combinada seguido de incubación de la muestra a 37°C durante 1 hora. La fosfatasa se inactiva por incubación a 68°C durante 10 minutos. La muestra fue precipitada usando 0,05 volúmenes de 5 M de NaCl y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y autorradiografía para verificar la eficiencia de desfosforilación.

Desprotección mseg

[0868] Las aminas primarias de los bloques de construcción de la posición B (reactivos) fueron protegidos por grupos mseg:



Esquema 1.3 Grupo de protección Mseg (2-(metilo sulfonilo) etilo carbamato) usado para protección de aminas primarias.

[0869] Grupos de protección mseg se eliminaron disolviendo el material en 25 μL 0,1 M tampón de borato de sodio pH 10 e incubando a 40°C durante 3 horas. A continuación, el material se liofilizó y se disolvió en 85 μL H_2O .

Ligadura de C-etiquetas

[0870] En cada pocillo ligadura de C-codones de doble cadena se realizó como se describe para codones A y B.

Carga de bloques de construcción posición C (reactivos)

5 [0871] Las muestras para someterse a adición de isocianato se redisolviéron en 8 μ l de tampón (100 mM de borato de sodio y 100 mM de fosfato de sodio a pH 8,0). 1 μ l de un bloque de construcción específico (300 mM en CH_3CN) se añadió a cada pocillo y se incubó a 50°C durante 16 horas. A continuación, 40 μ l de agua se añadió a cada muestra.

10 [0872] Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 μ l de 100 mM de tampón de borato de sodio a pH 9. A continuación 2 μ l de bloque de construcción específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió a continuación a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas. A continuación, el 40 μ l de agua se añadió a cada muestra.

15 [0873] Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5 μ l 200 mM Na-fosfato de tampón pH 8,0 o 100 mM de Na-Borato a pH 9,0 o 100 mM Na-Borato a pH 10,0. A continuación, 4 μ l de bloque de construcción específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. A continuación, 1 μ l de mezcla DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM de tampón de Na-fosfato de pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas. A continuación, 40 μ l de agua se añadió a cada muestra.

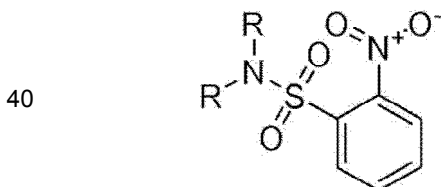
20 [0874] Las muestras se purificaron por filtración en gel como se describe.

Desfosforilación

25 [0875] La muestra agrupada se desfosforiló mediante la adición primero de 80 μ l de tampón (200 mM Hepes pH 7,8, 100 mM MgCl_2) y 2 μ l fosfatasa alcalina (USB, 40 U/ μ l) a la muestra combinada seguido de incubación de la muestra a 37°C durante 1 hora. La fosfatasa se inactiva por incubación a 68°C durante 10 minutos. La muestra se precipitó usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

Eliminación del grupo de protección Ns

35 [0876] Las aminas secundarias de bloques de construcción de la posición B (reactivos) se protejaron utilizando Ns:



45 **Esquema 1.4** Grupo de protección Ns (2-Nitro-bencenosulfonilo) utilizado para protección de aminas secundarias.

50 [0877] Para eliminar el grupo de protección Ns, el material se aplicó a una columna de DEAE (dietilo aminoetilo) que se había lavado 2 veces con 10 mM AcOH Ac. El material en DEAE se lavó con agua seguido de lavado con DMF (dimetilo formamida). A continuación, el material sobre DEAE se incubó en una solución de 0,5 M de mercaptoetanol y 0,25 M DIPEA (N,N'-diisopropiletilamina) en dimetilformamida y se incubó durante 24 horas a 25°C en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. A continuación, el material sobre DEAE se lavó con 0,3 M de AcOH en DMF, a continuación, dos veces con DMF y después con agua. Después, el material desprotegido-Ns fue liberado de DEAE mediante la adición de 70 μ l de solución de liberación (1,5 M NaCl) y la incubación a 25°C durante 10 minutos en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. Se añadió agua al material a una concentración final de NaCl de 0,5 M. A continuación, el material se precipitó añadiendo un volumen de isopropanol como se describe.

Ligadura de etiquetas D

60 [0878] Etiquetas D se ligaron tal como se describe. Entonces las muestras se purificaron usando filtración en gel tal como se describe y se liofilizó.

Carga de bloques de construcción de posición D (reactivos)

65 [0879] Las muestras para someterse a adición de isocianato se redisolviéron en 8 μ l de tampón (100 mM de borato

de sodio y 100 mM de fosfato sódico a pH 8,0) 1 μ L de un bloque de construcción específico (300 mM en CH_3CN) se añadió a cada pocillo y se incubó a 50°C durante 16 horas. Luego, 40 μ L de agua se añadió a cada muestra.

5 **[0880]** Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 μ L de tampón 100 mM borato de sodio pH 9. 2 μ L bloque de construcción específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió entonces a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas. Luego, 40 μ L de agua se añadió a cada muestra.

10 **[0881]** Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5 μ L 200 mM de tampón de Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM de Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-Borato pH 10,0. Entonces, 4 μ L de bloque de construcción específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. Entonces 1 μ L de mezcla DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM tampón Na-fosfato de pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas. Luego, 40 μ L de agua se añadió a cada muestra.

15 **[0882]** Las muestras para someterse a aminación reductora se disolvieron en 15 μ L 200 mM NaOAc tampón de pH 5,0 5 μ L BB específico se añadió a cada pocillo (200 mM en DMSO) y se incubó a 30°C durante 1 h. A continuación, 5 μ L de 140 mM NaCNBH_3 recién preparada (REA000025; 8,8 mg/ml) en tampón NaOAc a pH 5,0 se añadió a cada pocillo y las muestras se incubaron a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 25 μ L se añadió de agua a cada muestra.

20 **[0883]** Las muestras para experimentar sustitución aromática nucleófila se disolvieron en 12 μ L 100 mM de tampón borato a pH 9. A continuación, 12 μ L BB específico se añadió a cada pocillo (100 mM en DMSO) y todos los pocillos se incubaron durante 16 horas a 90°C. Luego, 40 μ L de agua se añadió a cada muestra.

25 **[0884]** Las muestras se purificaron a continuación por filtración en gel como se describe.

Desprotección de Fmoc

30 **[0885]** Las muestras se volvieron a disolver en agua y se ajustaron a 6% de piperidina. Las muestras se incubaron a continuación a 25°C durante 30 minutos para eliminar los grupos de protección Fmoc. Las muestras se precipitaron entonces de nuevo utilizando isopropanol.

35 **[0886]** El material combinado se redisolvió en agua y se ajustó con tampón de electroforesis de carga de gel de poliacrilamida. El material se sometió a electroforesis y se purificó mediante el aislamiento del material correspondiente a complejos bifuncionales con 4 etiquetas. Los complejos bifuncionales de cadena sencilla se eluyeron del gel, se precipitaron usando isopropanol como se ha descrito, y se purificó por filtración en gel como se describe.

Selección por afinidad

40 **[0887]** Antes de la selección de los complejos bifuncionales de cadena sencilla se convirtieron en doble cadena al extender un cebador que contiene una secuencia informativa de la selección a través de la etiqueta de una sola hebra de los complejos bifuncionales como una plantilla. 200 pmol de cebador (5'-AAGGAACATCATCATGGAT, SEQ ID NO: 2) se mezcló con 20 pmol de complejos bifuncionales y se liofilizaron. La muestra se volvió a disolver en 2,5 tampón de reacción y 5 μ L de cada dNTP (25 mM de concentración madre) se añadió. La mezcla se calentó a 80°C y se enfrió lentamente a 55°C. Luego 2,5 μ L Taq polimerasa (5 unidades/ μ L) se añadió y se dejó que la reacción de extensión transcurriera durante 1 hora. A continuación, se añadió 25 μ L de agua y la muestra se purificó usando filtración de gel y se usó para la selección de afinidad.

50 **[0888]** Una fracción de los complejos bifuncionales obtenidos se liofilizó y se disolvió en 5 μ L de tampón de trombina (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM de fosfato de sodio, 0,1% PEG8000). 50 μ L de suspensión de sefarosa de estreptavidina (Amersham Biosciences) se lava en 4x 100 μ L de tampón de trombina y se resuspendió en 50 μ L de tampón de trombina. Se añadió trombina a continuación, 2 unidades de trombina biotinilada (Novagen) a la suspensión de sefarosa de estreptavidina y la suspensión se incubó a 15°C con agitación (1400 rpm) durante 30 minutos y posteriormente se lavaron 4 veces con 100 μ L de tampón de trombina. Una punta de 10 μ L de Eppendorf estaba llena con lana de vidrio hasta la etiqueta de 2,5 μ L. La sefarosa de estreptavidina se aplicó a la punta y se lavó 3 veces con 100 μ L de tampón de trombina mediante la aplicación de vacío al extremo inferior de la punta. La biblioteca se aplicó a la columna y se dejó en remojo. A continuación, la columna se lavó 5 veces con 100 μ L de tampón de trombina. Complejos bifuncionales se eluyeron mediante la aplicación de 25 μ L de un ligando nanomolar (100 μ M en PBS) a la columna durante 10 min, seguido de centrifugación de la columna (1000 rcf durante 30 segundos). PBS adicional de 25 μ L se aplicó a la columna y se centrifugó. El material eluido se re-aplicó a una columna fresca. Este ciclo se repitió 4 veces. Una muestra de 10 μ L de material eluido se utilizó PCR utilizando los cebadores directo e inverso 5'-CAAGTCACCAAGAATTCATG (SEQ ID NO: 1) y 5'-AAGGAACATCATCATGGAT (SEQ ID NO: 2). El producto de PCR fue clonado y secuenciado utilizando métodos estándar.

65

Tabla 1.1 Disposición de etiquetas (A, B, C, y D) y anti-etiquetas (Ax, Bx, Cx, Dx) que muestran codones (XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX). Se muestran las secuencias de nucleótidos específicas de secuencias de voladizo.

5	A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXCCTAGGACCA	SEQIDNO:5
	B	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGTGTCACCTA	SEQIDNO:6
	C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGTGCACGTGT	SEQIDNO:7
10	D	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGAATTCTACTCTCCTCAAGGTGATCC ATGATGATGTTTCCTT	SEQIDNO:8
	Ax	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXCATGAATTCTTGGTGACTTG	SEQIDNO:9
	Bx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXTGGTCCTAGG	SEQ ID NO: 10
15	Cx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXTAAGTGACAC	SEQ ID NO: 11
	Dx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXACACGTGCAC	SEQ ID NO: 12

20 **Tabla 1.2** Ejemplos de etiquetas y anti-etiquetas específicas. Se muestran secuencias de codones y salientes.

Etiqueta	Secuencia		
25	A-0001	pTGTTGCCATGATGCTTCCTCCTAGGACCA	SEQ ID NO: 13
	A-0002	pCAACTTGATCTCCAGTCGTCCTAGGACCA	SEQ ID NO: 14
	B-0001	pCTAGTGGTTCGAAGTTGCACAGTGTCACTTA	SEQ ID NO: 15
	B-0002	pCCTACGTCTTCATGGACCTTGTGTCACCTA	SEQ ID NO: 16
30	C-0001	pTTCGTCCATGCACATGATCTGTGCACGTGT	SEQ ID NO: 17
	C-0002	pCAGTTCCTCCAAGCAGTAGGGTGCACGTGT	SEQ ID NO: 18
	D-0001	pGTTTCATCGTCTTCTAGGTGCGAATTCTACTCTC CTCAAGGTGATCCATGATGATGTTTCCTT	SEQ ID NO: 19
35	D-0002	pTGAGGTTTCGAGGTTGACGATGAATTCTACTCTC CTCAAGGTGATCCATGATGATGTTTCCTT	SEQ ID NO: 20
	Ax-0001	AGGAAGCATCATGGACAACACATGAATTCTTGG GACTTG	SEQ ID NO: 21
40	Ax-0002	GACGACTGGAGATCAAGTTGCATGAATTCTTGG TGACTTG	SEQ ID NO: 22
	Bx-0001	TGTGCAACTTCGACCACTAGTGGTCCTAGG	SEQ ID NO: 23
	Bx-0002	AAGGTCCATGAAGACGTAGGTGGTCCTAGG	SEQ ID NO: 24
	Cx-0001	AGATCATGTGCATGGACGAATAAGTGACAC	SEQ ID NO: 25
45	Cx-0002	CCTACTGCTTGGAGGAAGTGAAGTGACAC	SEQ ID NO: 26
	Dx-0001	GCACCTAGAAGACGATGAACACACGTGCAC	SEQ ID NO: 27
	Dx-0002	ATCGTCAACCTCGAACCTCAACACGTGCAC	SEQ ID NO: 28

"p" denota un 5' fosfato

50

55

60

65

Tabla 1.4A Bloques de construcción (reactivos) utilizados en síntesis de posición A y codones de las correspondientes etiquetas A

BB A	Etiqueta Codon A	SEQ ID NO.
Blanco	AGTGCTCACACGACTGCTCG	SEQ ID NO: 29
BBA000008	AGCTACGACAAGACTAGGAT	SEQ ID NO: 30
BBA000890	CGTCCACTACCATCGACGAC	SEQ ID NO: 31
BBA001092	CCAACTTGTAGGTGAGGACT	SEQ ID NO: 32
REA000251	CTGCTGTTGGACTGCTTGT	SEQ ID NO: 33
REA000252	CTTCCAGGTCCTCGTAGTTC	SEQ ID NO: 34
REA000778	AACATGCTCTAGGTGTCGTC	SEQ ID NO: 35
REA001185	ACCTGCACCTGGATGGATCG	SEQ ID NO: 36
REA001315	AACGAGGTCAGACGAAGCAC	SEQ ID NO: 37
REA001763	CTCTCTAGTCCACAAGATGC	SEQ ID NO: 38
REA001764	ATCTCAAGTACGACACATCC	SEQ ID NO: 39
REA001766	CCATCACATCAGCAGGTAGA	SEQ ID NO: 40
REA001774	TGTGTTGTGCTTGACCATCC	SEQ ID NO: 41
REA001775	CAGACCTGTCTCCACGTAGC	SEQ ID NO: 42
REA001776	GCACTTGTGATCAAGCAGA	SEQ ID NO: 43
REA001779	TGGTCCTTGCTTGATGGAGT	SEQ ID NO: 44
Dummy A	ATCGTACAGACTCCTCACAG	SEQ ID NO: 45

Tabla 1.4B Bloques de construcción (reactivos) utilizados en síntesis de posición B y codones de las correspondientes etiquetas B

BB B	Etiqueta Codon B	SEQ ID NO.
Blanco	TCCAAGCACGTCTCGTACTC	SEQ ID NO: 46
REA001706	GGTCGACCAGATGGACACTT	SEQ ID NO: 47
REA001710	CATCATCTGTACAGGATGGT	SEQ ID NO: 48
REA001711	TTCCAAGTCAAGGTACAGG	SEQ ID NO: 49
REA001713	TAGCACCTACAAGATGGAGT	SEQ ID NO: 50
REA001714	CTCGACACCAGGTCCAGAAG	SEQ ID NO: 51
REA001720	GGTCATCTGAGCAACGTTGT	SEQ ID NO: 52
REA001732	CACAAGCTAGGTACATGGAC	SEQ ID NO: 53
REA001737	TGCAGCAGCTTGCTCGTACT	SEQ ID NO: 54
REA001738	GTCCATGTCCAAGCATGAAG	SEQ ID NO: 55
REA001739	TCCATCTCTAGGTTGCACAC	SEQ ID NO: 56
REA001740	ATGCTACACCACTGCTGTGC	SEQ ID NO: 57
REA001741	CAACATGGAGAGTGGAACAT	SEQ ID NO: 58
REA001742	ACTCCATCCACTTCACAGAG	SEQ ID NO: 59
REA001743	CTCCAGACTACCTGTGGACG	SEQ ID NO: 60
REA001744	CGAGCAAGACATGAGCACTC	SEQ ID NO: 61
Dummy B	CCTCGTCCTGATGTTGCATC	SEQ ID NO: 62

Tabla 1.4C Bloques de construcción (reactivos) utilizados en la posición de síntesis C y los codones de las correspondientes etiquetas C

BB C	Etiqueta Codon C	
Blanco	TCAGAACCATGCACTTGACG	SEQ ID NO: 63
REA001526	GGAACATGCTGGAAGACCAG	SEQ ID NO: 64
REA001527	TACAGACTGAGCTTCACTTG	SEQ ID NO: 65
REA001534	TCCTGATGGTGTACCACCTT	SEQ ID NO: 66
REA001535	AAGCAGCTCTGTGAGCAAT	SEQ ID NO: 67
REA001537	ATCAACCAAGGACATCTCTG	SEQ ID NO: 68
REA000032	CCTTGTAGGTCGTAGTGCAT	SEQ ID NO: 69
REA001467	ACCTTCACGATCAGAGCTAT	SEQ ID NO: 70
REA001469	GATGTTGAGGACGTAGTGTG	SEQ ID NO: 71
REA001471	CTTCGTCGAAGACTGAGTCA	SEQ ID NO: 72
REA001475	ACGACTGTCGTACGAGACGT	SEQ ID NO: 73
BBA000820	CGATCTGGTTGACGAACAGC	SEQ ID NO: 74
BBA000828	CCACGATCTTGAGTGTACGG	SEQ ID NO: 75
BBA000836	CACTGAGCAGCTTCTTCCAT	SEQ ID NO: 76
REA000736	CTCTTGGTTCCTAGGAGACA	SEQ ID NO: 77
REA001712	GTCAGGACAACTCAGTGCAG	SEQ ID NO: 78
Dummy C	CGTGCTACCACACTACAAT	SEQ ID NO: 79

Tabla 1.4D Bloques de construcción (reactivos) utilizados en la posición de síntesis D y los codones de las correspondientes etiquetas D

BB D	Etiqueta Codon D	
Blanco	TCACATGACCAGCACGTGCG	SEQ ID NO: 80
REA001526	CGATCAAGCTACAGAAGAAG	SEQ ID NO: 81
REA001527	TGGACTCTGTGGAAGGTACA	SEQ ID NO: 82
REA001535	CTGTAGCATCCACTCCATCC	SEQ ID NO: 83
REA000032	GACTGTGGTGACACCTGACT	SEQ ID NO: 84
REA001467	GCTTCGACAGACATCACTCG	SEQ ID NO: 85
REA001469	ATGGACAGTGGACACTCATT	SEQ ID NO: 86
BBA000031	GCTTCTCCTGGTTGATGGTC	SEQ ID NO: 87
REA000736	CGTCGATGGACGTGTCGATT	SEQ ID NO: 88
REA002313	CGTTCCAACCAACCTTGGAG	SEQ ID NO: 89
REA000457	CGAACAGAAGTAGCACGTCA	SEQ ID NO: 90
REA001223	GAAGTTCCTCTGGTCTAGGG	SEQ ID NO: 91
REA001366	GGTCTAGTAGCATGATCGAA	SEQ ID NO: 92
REA001263	CTTCTTGGAACTGAGCTTA	SEQ ID NO: 93
REA001516	TTGCTCAGCATCCTTGAAGT	SEQ ID NO: 94
REA001754	TGTTCTGGTACACGAGGAG	SEQ ID NO: 95

Tabla 1.5A Bloques de construcción de posición A (reactivos). Se muestran las estructuras protegidas. Las aminas primarias estaban protegidas por grupos Fmoc durante la carga. Después de la carga los grupos Fmoc se eliminaron.

5	BBA00008 	BBA000890 	BBA001092 	REA000251 	REA00252
10	REA000778 	REA001185 	REA001315 	REA001763 	REA001764
15	REA001766 	REA001774 	REA001775 	REA001776 	REA001779

20 **Tabla 1.5B** Bloques de construcción de posición B (reactivos). Se muestran las estructuras protegidas. Las aminas primarias estaban protegidas por grupos Mseg y las aminas secundarias estaban protegidas por Ns durante la carga. Después de la carga, los grupos de protección fueron retirados secuencialmente.

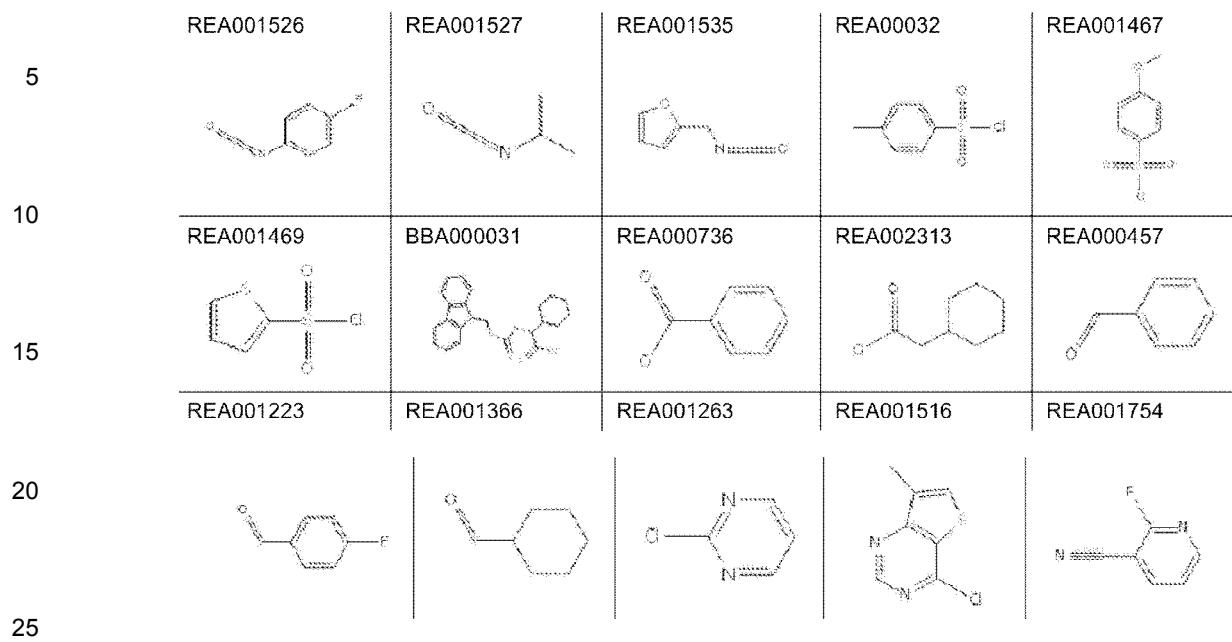
25	REA001710 	REA001706 	REA001711 	REA001713 	REA001714
30	REA001720 	REA001732 	REA001737 	REA001738 	REA001739
35	REA001740 	REA001741 	REA001742 	REA001743 	REA001744
40					

Tabla 1.5C Bloques de construcción de posición C (reactivos).

45	REA001526 	REA001527 	REA001534 	REA001535 	REA001537
50	REA000032 	REA001467 	REA001469 	REA001471 	REA001475
55					
60	BBA000820 	BBA000828 	BBA000836 	REA000736 	REA001712

65

Tabla 1.5D Bloques de construcción de posición C (reactivos).



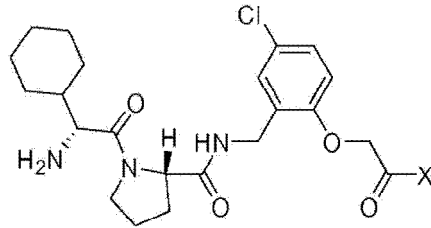
Resultados de la selección

[0889]

Tabla 1.6. Selección de muestra de salida mostrando el número de observaciones (n) de cada combinación de codones A, B, C, y D.

n	Posición				
	A	B	C	D	
2	BBA001092	REA001710	BBA000820	BBA000031	
3	REA001764	REA001710	REA001526	BBA000031	
40	1	REA001315	REA001710	REA001537	BBA000031
	6	BBA000890	REA001710	REA001712	BBA000031
45	4	REA001774	REA001710	REA001712	BBA000031
	3	REA000252	REA001710	REA001712	BBA000031
	2	REA000251	REA001710	REA001712	BBA000031
50	1	REA001775	REA001710	REA001712	BBA000031
	1	REA001764	REA001710	REA001712	BBA000031
	2	BBA000890	REA001710	REA001712	REA001535
55	4	REA001185	REA001720	REA001471	BBA000031
	3	REA001766	REA001732	REA001526	REA001535
	1	REA001766	REA001732	REA001527	REA001527
60	1	REA001766	REA001732	REA001527	REA001535

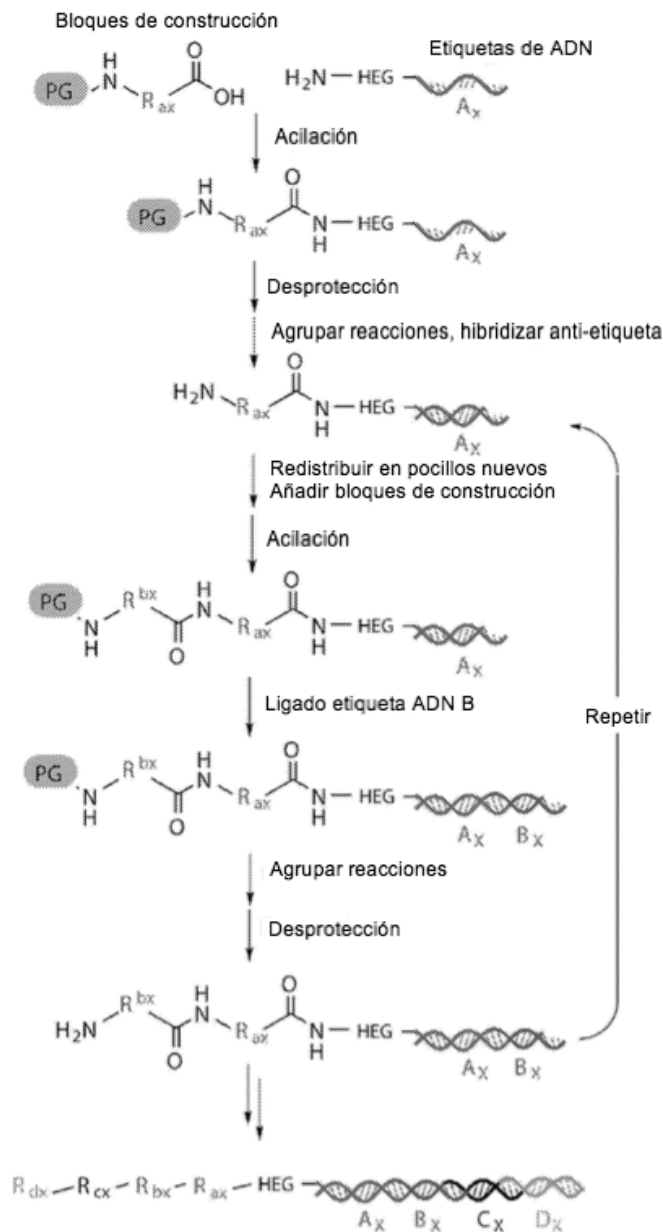
[0890] La combinación bloque de construcción X-REA001710-REA001712-BBA000031 (X puede ser bloques de construcción de posición A diferente (reactivos)) corresponde a ligandos con valores de K_i contra la trombina humana en el rango de nanomolar bajo a subnanomolar (Tucker TJ et al. J. Med. Chem. 1998, 41,3210-3219):



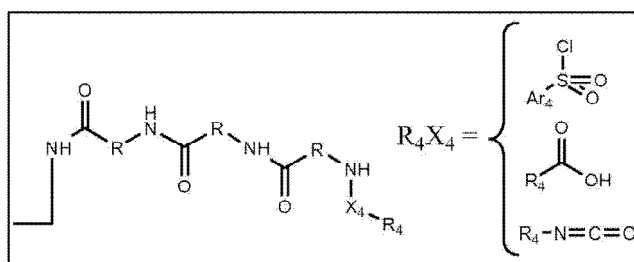
Esquema 1.5 Estructura química correspondiendo a la combinación de bloque de construcción X-REA001710-REA001712-BBA000031

Ejemplo 2: Síntesis y selección de afinidad de una codificación de biblioteca en el orden de 85.000.000 compuestos

[0891] Una biblioteca que codifica aproximadamente 85.000.000 compuestos se generó usando 4 rondas de adición en bloque de construcción.



Esquema 2.1 (a) Síntesis de moléculas pequeñas compuestas de 4 bloques de construcción (reactivos) y codificados por 4 etiquetas. El proceso se detalla en el texto

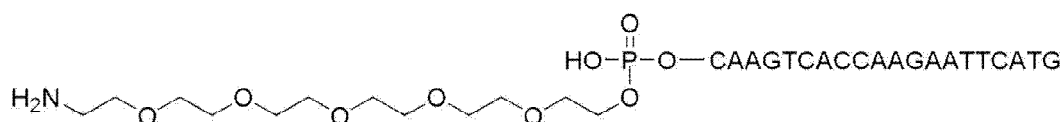


Esquema 2.2 Configuración de las moléculas de visualización sintetizadas. R_4X_4 bloques de construcción (reactivos incluían ácidos ($R_4\text{-COOH}$), cloruros de sulfonilo ($\text{Ar}_4\text{-SO}_2\text{-Cl}$), e isocianatos ($R_4\text{-N=C=O}$)

[0892] El primer conjunto de bloques de construcción (reactivos) se cargaron en un oligo de visualización:

Oligo de visualización

[0893]



Esquema 2.3 El oligo de visualización que contiene un sitio de reacción química (H_2N), un enlazador de polietilenglicol, y una etiqueta de oligonucleótido (SEQ ID NO: 1).

[0894] Posteriormente, los grupos de protección Fmoc presentes en los bloques de construcción cargados (reactivos) se eliminaron mediante su incubación en una solución de 6% de piperidina en agua a 25°C durante 30 minutos. Las muestras fueron luego purificadas usando columnas de filtración en gel de giro P-6 (BioRad).

[0895] 900 pmol oligo de visualización se añadió a cada uno de los 96 pocillos. En cada pocillo de oligo de visualización llevó un bloque de construcción específico (bloque de construcción de posición A).

Ligadura de etiquetas A

[0896] Se añadieron 10 μl de tampón (120 mM hepes pH 7,8, MgCl_2 40 mM, DTT 40 mM y ATP 4 mM) a cada pocillo. También se añadieron 500 pmol A-codones de doble cadena (por ejemplo, la combinación A-0001 y Ax-0001). A continuación, el recocido se llevó a cabo por una rampa de 80°C a 20° en una máquina de PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). En un pocillo de 50 pmol de doble hebra 5'-fosfato marcado con 32 A-codón se añadió. 1 μl de T4 ADN ligasa (20 U/ μl) se añadió a cada pocillo. Las muestras se incubaron a continuación en una máquina PCR con el siguiente perfil de temperatura: 25°C durante 10 min, 45°C durante 10 min, y 25°C durante 10 min. La ligasa se inactivó por las muestras de incubación a 68°C durante 10 min. Después se añadió 25 μl de agua a cada muestra. Para permitir la verificación de la eficiencia del siguiente paso de desfosforilación, un codón de "Dummy A" marcado con 5'-de fósforo-32 se añadió a una muestra. Complejos bifuncionales se purificaron usando filtración en gel con Bio-Gel P-6, (Bio-Rad) y se agruparon.

Desfosforilación

[0897] La muestra agrupada se desfosforiló mediante la adición primero de 92 μL de tampón SAP (200 mM hepes pH 7,8, MgCl_2 100) y 4 μL fosfatasa alcalina (USB, 40 U/ μl) a la muestra combinada seguido de incubación de la muestra a 37°C durante 1 hora. La fosfatasa se inactiva por incubación a 68°C durante 10 minutos. La muestra se precipitó usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%. Una muestra del material se analizó mediante electroforesis en gel de poli(acrilamida) y autorradiografía para verificar la eficiencia de la desfosforilación.

Ligadura de etiquetas B

[0898] La muestra se disolvió en agua y se distribuye por igual a los 96 pocillos. A cada pocillo 750 pmol de doble hebra se añadió B-codón y se realizó la ligadura y la desfosforilación como se describe para la ligación de los A-

codones. Después de la ligación y la inactivación de la enzima, se liofilizaron las muestras.

Carga de bloques de construcción de posición B (reactivos)

5 **[0899]** Cada muestra se disolvió 5 μL 200 mM tampón Na-fosfato pH 8,0 o 100 mM Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-Borato pH 10,0 de acuerdo con las condiciones de reacción previamente identificadas. Se añadió a cada pocillo 4 μL de solución de un bloque de construcción (100 mM en sulfóxido de dimetilo). Para cada pocillo 0,72 μL 0,5 M solución DMT-MM en agua se mezcló con 0,28 μL 200 mM tampón Na-fosfato pH 8 y se añadió al pocillo. Los pocillos se incubaron a continuación a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). Luego, el 40 μL de agua se añadió a cada muestra. Las muestras se purificaron usando filtración en gel con Bio-Gel P-6, (Bio-Rad). Las muestras se combinaron y se purificaron por precipitación con isopropanol como se ha descrito.

Desprotección de Fmoc

15 **[0900]** Las muestras se volvieron a disolver en agua y se ajustó a 6% de piperidina. Las muestras se incubaron a continuación a 25°C durante 30 minutos para eliminar los grupos de protección Fmoc. Las muestras se precipitaron entonces de nuevo utilizando isopropanol. Las muestras se volvieron a disolver en agua y se distribuyeron por igual a los 96 pocillos.

20 Ligadura de etiquetas C

[0901] En cada pocillo ligadura de codones C de doble cadena se realizó como se describe para codones A y B.

25 Carga de bloques de construcción de posición C (reactivos)

[0902] Bloques de construcción de posición C (reactivos) se cargaron como se ha descrito para bloques de construcción de la posición B (reactivos). Después de la carga, las muestras se filtraron en gel purificado, se desfosforilaron, se precipitaron con isopropanol y grupos de protección Fmoc se retiraron como se ha descrito.

30 Ligadura de etiquetas D

[0903] Codones D se ligaron tal como se describe. Entonces las muestras se purificaron usando filtración en gel tal como se describe y se liofilizó. Carga de bloques de construcción de posición D (reactivos)

35 **[0904]** Las muestras para someterse a adición de isocianato se redisolieron en 8 μL de tampón (100 mM de borato de sodio y 100 mM de fosfato sódico pH 8,0) 1 μL de un bloque de construcción específico (300 mM en CH_3CN) se añadió a cada pocillo y se incubó a 50°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). A continuación, 40 μL de agua se añadió a cada muestra.

40 **[0905]** Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 μL de tampón 100 mM borato de sodio pH 9. 2 μL de bloque de construcción específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió entonces a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 40 μL de agua se añadió a cada muestra.

45 **[0906]** Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5 μL 200 mM tampón de Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM de Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-borato pH 10,0. A continuación, 4 μL bloque de construcción específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. A continuación, 1 μL de mezcla DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM tampón de Na-fosfato a pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 40 μL de agua se añadió a cada muestra.

50 **[0907]** Las muestras se purificaron por filtración en gel como se describe.

Desprotección de Fmoc

55 **[0908]** Las muestras se volvieron a disolver en agua y se ajustó a 6% de piperidina. Las muestras se incubaron a continuación a 25°C durante 30 minutos para eliminar los grupos de protección Fmoc. Las muestras se precipitaron entonces de nuevo utilizando isopropanol.

60 **[0909]** El material combinado se redisolvió en agua y se ajustó con tampón de electroforesis de carga de gel de poliacrilamida. El material se sometió a electroforesis y se purificó mediante el aislamiento del material correspondiente a complejos bifuncionales con 4 etiquetas. Los complejos bifuncionales de cadena sencilla se eluyeron del gel, se precipitaron usando isopropanol como se ha descrito, y se purificaron por filtración en gel como se describe.

65 **[0910]** Antes de la selección de los complejos bifuncionales de cadena sencilla se convirtieron a doble cadena mediante la extensión de un cebador que contiene una secuencia informativa de la selección a través de la etiqueta de una sola hebra de los complejos bifuncionales como una plantilla. 200 pmol de cebador (5'-

TCTGGTGGTCTACGTGCTCTAAGGAACATCATCATGGATC, SEQ ID NO: 96) se mezcló con 20 pmol complejos bifuncionales y se liofilizaron. La muestra se volvió a disolver en 2,5 de tampón de reacción y 5µl de cada dNTP se añadió (25 mM de concentración de reserva). La mezcla se calentó a 80°C y se enfrió lentamente a 55°C. Luego 2,5µl Taq polimerasa (5 unidades/µl) se añadió y se dejó que la reacción de extensión transcurriera durante 1 hora. A continuación, 25µl de agua se añadió y la muestra se purificó usando filtración de gel y se usó para la selección de afinidad.

Selección

[0911] Una fracción de los complejos bifuncionales obtenidos se liofilizó y se disolvió en 5µl de tampón de trombina (NaCl 137 mM, 2,7 mM KCl, 10 mM fosfato de sodio, 0,1% PEG8000). 50µl de suspensión de sefarosa de estreptavidina (Amersham Biosciences) se lava en 4x 100 µL de tampón de trombina y se resuspendió en 50 µl de tampón de trombina. A continuación, trombina biotilada (Novagen - 2 unidades) se añadió a la suspensión de sefarosa de estreptavidina y la suspensión se incubó a 15°C con agitación (1400 rpm) durante 30 minutos y posteriormente se lavaron 4 veces con 100 µl de tampón de trombina. Una punta Eppendorf de 10 µl estaba llena con lana de vidrio hasta la etiqueta de 2,5 µL. La sefarosa de estreptavidina se aplicó a la punta y se lavó 3 veces con 100µl de tampón de trombina mediante la aplicación de vacío al extremo inferior de la punta. La biblioteca se aplicó a la columna y se dejó en remojo. A continuación, la columna se lavó 5 veces con 100 µl de tampón de trombina. Complejos bifuncionales se eluyeron mediante la aplicación de 25µl de un ligando nanomolar (100 µM en PBS) a la columna durante 10 min, seguido de centrifugación de la columna (1000 rcf durante 30 segundos). Un adicional de 25µl PBS se aplicó a la columna y se centrifugó. El material eluido se re-aplicó a una columna fresca. Este ciclo se repitió 4 veces. Una muestra de 10µl de material eluido era PCR utilizada utilizando los cebadores directo e inversos 5'-CAAGTCACCAAGAATTCATG (SEQ ID NO: 1) y 5'-TCTGGTGGTCTACGTGCTCT (SEQ ID NO: 97). El producto de PCR se clonó y se secuenció usando procedimientos estándar.

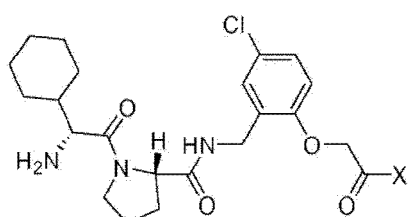
Resultados de la selección

[0912]

Tabla 2.1 Selección de muestra de salida mostrando el número de observaciones (n) de cada combinación de codones A, B, C, y D.

		Posición			
	n	A	B	C	D
	1	REA002420	REA001464	REA001829	REA002088
	1	REA001821	REA001710	BBA001023	BBA000031
	1	REA002407	REA001710	BBA001023	BBA000031
	1	REA001423	REA001710	BBA001023	BBA000031
	1	REA001828	REA001906	REA002449	REA002036
	1	REA001416	REA001917	REA001557	REA000798
	2	BBA000029	REA001936	REA002446	REA002067
	1	REA002420	REA002411	REA001829	REA002088
	1	REA001329	REA002438	BBA000029	REA002042

[0913] La combinación bloque de construcción X-REA001710-BBA001023-BBA000031 (X puede ser diferentes bloques de construcción de posición A (reactivos)) corresponde a ligandos con valores de K_i contra la trombina humana en el rango de bajo nanomolar a subnanomolar (Tucker TJ et al. J. Med. Chem. 1998, 41,3210-3219):



Esquema 2.4 Estructura química correspondiendo a la combinación de bloque de construcción X-REA001710-BBA001023-BBA000031

Tabla 2.2 Disposición de etiquetas (A, B, C, y D) y anti-etiquetas (Ax, Bx, Cx, Dx) que muestran codones (XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX). Se muestran las secuencias de nucleótidos específicas de secuencias de voladizo.

A	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXCCTAGGACCA	SEQ ID NO: 98
B	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGTGCACTTA	SEQ ID NO: 99
C	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGTGCACGTGT	SEQ ID NO: 100
D	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXGAATTCTACTCTC CTCAAGGTGATCCATGATGATGTTCTT	SEQ ID NO: 101
Ax	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXCATGAATTCTTGG TGACTTG	SEQ ID NO: 102
Bx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXTGGTCCTAGG	SEQ ID NO: 103

(continúa)

Cx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXTAAGTGACAC	SEQ ID NO: 104
Dx	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXACACGTGCAC	SEQ ID NO: 105

Tabla 2.3 Ejemplos de etiquetas y anti-etiquetas específicas. Se muestran secuencias de codones y salientes.

ES 2 651 424 T3

Etiqueta	Secuencia	
A-0001	pTGTTGCCATGATGCTTCCTCCTAG GACCA	SEQ ID NO: 106
A-0002	pCAACTTGATCTCCAGTCGTCCCTAG GACCA	SEQ ID NO: 107
B-0001	pCTAGTGGTCGAAGTTGCACAGTGT CACTTA	SEQ ID NO: 108
B-0002	pCCTACGTCTTCATGGACCTTGTGTC ACTTA	SEQ ID NO: 109
C-0001	pTTCGTCCATGCACATGATCTGTGCA CGTGT	SEQ ID NO: 110
C-0002	pCAGTTCCTCCAAGCAGTAGGGTGC ACGTGT	SEQ ID NO: 111
D-0001	pGTTTCATCGTCTTCTAGGTGCGAATT CTACTCTCCTCAAGGTGATCCATGAT GATGTTCTT	SEQ ID NO: 112
D-0002	pTGAGGTTTCGAGGTTGACGATGAAT TCTACTCTCCTCAAGGTGATCCATGA TGATGTTCTT	SEQ ID NO: 113
Ax-0001	AGGAAGCATCATGGACAACACATGA ATTCTTGGTGACTTG	SEQ ID NO: 114
Ax-0002	GACGACTGGAGATCAAGTTGCATGA ATTCTTGGTGACTTG	SEQ ID NO: 115
Bx-0001	TGTGCAACTTCGACCACTAGTGGTC CTAGG	SEQ ID NO: 116
Bx-0002	AAGGTCCATGAAGACGTAGGTGGTC CTAGG	SEQ ID NO: 117
Cx-0001	AGATCATGTGCATGGACGAATAAGT GACAC	SEQ ID NO: 118
Cx-0002	CCTACTGCTTGGAGGAACTGTAAGT GACAC	SEQ ID NO: 119
Dx-0001	GCACCTAGAAGACGATGAACACACG TGCAC	SEQ ID NO: 120
Dx-0002	ATCGTCAACCTCGAACCTCAACACG TGCAC	SEQ ID NO: 121
"p" denota un 5' fosfato.		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 2.4 Bloques de construcción (reactivos) y sus correspondientes codones de etiqueta usados en la síntesis de biblioteca

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

BB A	Etiqueta codon A	
BBA000029	GTGCTACTGAGATGTTGCAG	SEQ ID NO: 122
BBA000890	GCTGATGAGTTCGAGTTCTA	SEQ ID NO: 123
REA000250	GGTAGCAAGATGGTACTACG	SEQ ID NO: 124
REA000778	CCACGACATCAACCATGGTG	SEQ ID NO: 125
REA001143	GATCACCTGTCGATGAACGA	SEQ ID NO: 126
REA001329	TCTACGTTACAGATGCTCG	SEQ ID NO: 127
REA001398	TCATGGTCTGCACTCAGGAT	SEQ ID NO: 128
REA001399	CCTGTACCAACTGGACATCG	SEQ ID NO: 129
REA001403	TGCACTGTACGAGCAGGTCT	SEQ ID NO: 130
REA001405	TAGGTCAGGAGTACAACACT	SEQ ID NO: 131
REA001410	CTCGTTGTCCAACATCACAT	SEQ ID NO: 132
REA001411	CACACGATGCTGTAGCTCTA	SEQ ID NO: 133
REA001415	GAACTCTAGGTGGAAGGAAA	SEQ ID NO: 134
REA001416	TACTGCATGTACCACCATGA	SEQ ID NO: 135
REA001419	ACAGGAAGACGTGCATGTAC	SEQ ID NO: 136
Blanco	TGGTCTCGTTCTCGTCACAG	SEQ ID NO: 137
REA001422	TACAGAAGCATCGAGTAGCT	SEQ ID NO: 138
REA001423	GGTCCTCTCAAGATGTGGAA	SEQ ID NO: 139
REA001424	GTGGTGAGCTTGTGGTCGAA	SEQ ID NO: 140
REA001425	CGAACCTCCAGTAGCATGGT	SEQ ID NO: 141
REA001426	CTCATCCACGAGGAGCAAGT	SEQ ID NO: 142
REA001446	ATCATGCAACCTACGAGCTT	SEQ ID NO: 143
REA001464	TTGGAGGTACGATCCACACA	SEQ ID NO: 144
REA001767	CTGCTTCGTACCACAAGCTC	SEQ ID NO: 145
REA001769	TCACCACTTCCAGATCGTTC	SEQ ID NO: 146
REA001773	CTCTTCAACCTGAGAACAAC	SEQ ID NO: 147
REA001774	TGTGGTGGTGCTCGTACTGC	SEQ ID NO: 148
REA001775	CGTTCCTCTCAGAACCAGAG	SEQ ID NO: 149
REA001780	TGGAAGCTACCATCTCGTGC	SEQ ID NO: 150
REA001781	GTGGATCGACCTCTAGCAA	SEQ ID NO: 151
REA001782	CCAGTGCTAGGTTGCTCGAC	SEQ ID NO: 152
REA001785	CAAGTCTTGCCTCGATCT	SEQ ID NO: 153
REA001792	TACTGGACGACGTAAGGCT	SEQ ID NO: 154
REA001793	CCTAGACGAGCTTCTGGTTG	SEQ ID NO: 155
REA001798	ACAGTCTCATGGTCCAAGTC	SEQ ID NO: 156
REA001799	ACAGCACCTCGTGTAGGACT	SEQ ID NO: 157
REA001800	ACTGCAAGGATGCATCTGGC	SEQ ID NO: 158
REA001801	CCTTGACACCAACGTGAAGT	SEQ ID NO: 159
REA001803	AGGAACCAGCAACGAGGTTA	SEQ ID NO: 160
REA001805	TACTCCTCAGATCGTACGAA	SEQ ID NO: 161
REA001806	TTGTCTGAGGAGCTTCAGGA	SEQ ID NO: 162
REA001807	CGTCGTCGACGATCCTCAA	SEQ ID NO: 163

ES 2 651 424 T3

	REA001808	CACCTTGTCAGGAGTACGTT	SEQ ID NO: 164
	REA001809	CAGTTGTACGAGGTTGCAGC	SEQ ID NO: 165
5	REA001810	CGTACCTTCTTCTAGCAACA	SEQ ID NO: 166
	REA001811	AGCTCCAGCTTCGAAGTTGA	SEQ ID NO: 167
	REA001813	CTCATCCACTTGTGTGACGC	SEQ ID NO: 168
10	REA001817	ATGGATGGTCCTACCTTCTC	SEQ ID NO: 169
	REA001818	TGTTCCAGGACGTCCTGCAC	SEQ ID NO: 170
	REA001821	TACCTCGAAGGTCTGGATCG	SEQ ID NO: 171
	REA001823	TGTTCTAGTGGAACCTCAACG	SEQ ID NO: 172
15	REA001824	AGTTGAACCATGCACTCTCT	SEQ ID NO: 173
	REA001827	GAACCTGATGTGCAAGAGTCT	SEQ ID NO: 174
	REA001828	GATGGTACCAACGACCTACA	SEQ ID NO: 175
20	REA001830	CAACACGACACATCCAACCT	SEQ ID NO: 176
	REA001833	GATGTGCTCTGCACACCAGC	SEQ ID NO: 177
	REA001834	CCAGTAGAACACTAGAAGCG	SEQ ID NO: 178
	REA001836	AGATCGAAGACGAGTGAGTG	SEQ ID NO: 179
25	REA001837	GTAGGAGAGGTTGATGGTG	SEQ ID NO: 180
	REA001838	ATCCATGTCTGGATCAGCAA	SEQ ID NO: 181
	REA001839	GGTGCTCCAGAACGTACTTT	SEQ ID NO: 182
30	REA001840	GGTAGGTACGTTGTTCTCCT	SEQ ID NO: 183
	REA001891	GTAGCTTGCACTGGACGTCC	SEQ ID NO: 184
	REA001892	CCACTTGTGTTCCACTGATT	SEQ ID NO: 185
	REA001893	CGAAGAGGTGGAACGACCAA	SEQ ID NO: 186
35	REA001894	GTTGGTCGATCGAGTCCAAG	SEQ ID NO: 187
	REA001895	TGTCCTTGTTGCACTCCTTA	SEQ ID NO: 188
	REA001897	CACATGATGTTCTCCTTGGT	SEQ ID NO: 189
	REA001899	AAGTCTAGTCACACGACACC	SEQ ID NO: 190
40	REA001902	GACCTAGCATGCTTCCTAGT	SEQ ID NO: 191
	REA001903	AGACACGTTTCGTGGTCGAGA	SEQ ID NO: 192
	REA001907	CATCCAAGGTCTGGTCTCTT	SEQ ID NO: 193
45	REA001909	AGGTTGAAGGTGCAACATGC	SEQ ID NO: 194
	REA001910	CCTGAGTGGTCCTTCTTGAA	SEQ ID NO: 195
	REA001911	ACCTAGATGCTAGGAAGCAG	SEQ ID NO: 196
	REA001913	GTAGACAAGTACCACTGGTC	SEQ ID NO: 197
50	REA001914	GCATGGAACCTCCTGCAGGG	SEQ ID NO: 198
	REA001916	GATCAGGACTGGTTGGAAGG	SEQ ID NO: 199
	REA001919	GGACAGAAGGATCTTCAGCC	SEQ ID NO: 200
55	REA001924	ATCTGAGTTCCTTGTTCTC	SEQ ID NO: 201
	REA001930	AACCTCGTGTCTCCTTCT	SEQ ID NO: 202
	REA001933	TCTGTGAACATCCACCTTCG	SEQ ID NO: 203
	REA001934	ATGTGATGTAGTGGTCCTC	SEQ ID NO: 204
60	REA001935	GCAGTTGAACTCCACGTTGC	SEQ ID NO: 205
	REA001937	ATGTAGAGTGATGAGCTTCG	SEQ ID NO: 206
	REA001942	ACCAACGTCATCGTTGCTGA	SEQ ID NO: 207
	REA002406	GACGTACAAGTTCTTGACC	SEQ ID NO: 208
65	REA002407	GTTGTAGGACCAAGCAAGCG	SEQ ID NO: 209
	REA002409	TCCAAGTTCAGATCGTGATC	SEQ ID NO: 210

ES 2 651 424 T3

5	REA002411	CTAGTGTGAAGTGGTCCATG	SEQ ID NO: 211
	REA002413	GCAACAGCATCACAGATGTT	SEQ ID NO: 212
	REA002415	CGTTCTTGAAGCTACGACAG	SEQ ID NO: 213
	REA002419	GTACCTGATCTGGATCTTGC	SEQ ID NO: 214
	REA002420	GGACTCTTCTCAACTGTTGT	SEQ ID NO: 215
10	REA002422	GAAGTGCTCGACATGGTCAC	SEQ ID NO: 216
	REA002423	GTACTIONAGACCTTCGTTGCC	SEQ ID NO: 217
	Dummy A	ATCGTACAGACTCCTCACAG	SEQ ID NO: 218
	BB B	Etiqueta codon B	
15	Blanco	TTCGAGCTACACCTGCTGAC	SEQ ID NO: 219
	REA001290	GGTCCAGCAAGAGCACCATA	SEQ ID NO: 220
	BBA001092	CTGGTCCTTCAGGAACGTAA	SEQ ID NO: 221
20	REA001291	TAGGTACCTGGTAGTGAAGT	SEQ ID NO: 222
	REA001464	GGTTGTTCTGCTTGCTCAG	SEQ ID NO: 223
	REA001806	CCAGTGGACTGACCTTGTGC	SEQ ID NO: 224
	REA002437	CGTGGTTCATGGAAGCAACG	SEQ ID NO: 225
25	REA002438	TCCTAGAGACATGCATGCAA	SEQ ID NO: 226
	BBA000008	CGAGCTGGATGCTACACTCA	SEQ ID NO: 227
	BBA001023	GGTCTCTACCTGAAGCTTC	SEQ ID NO: 228
	BBA001024	CCACTTGCAGTCTGTGGAAT	SEQ ID NO: 229
30	BBA001025	TGAACCAGGACTGCTTGT	SEQ ID NO: 230
	BBA001091	AAGTGGAACTGGAGCACTAG	SEQ ID NO: 231
	BBA001093	ATCCTCCTACTCCAGCTTCA	SEQ ID NO: 232
35	REA000250	ACCACGTACTIONACTAGTCTC	SEQ ID NO: 233
	REA000778	GGTACTTGGATGGTGTTCGT	SEQ ID NO: 234
	REA001143	GGAACCTGAGTCCTTGATGA	SEQ ID NO: 235
	REA001280	GAAGAGGTCGTAGGAAGGAA	SEQ ID NO: 236
40	REA001281	GAGGTGCTTCGTCGTTGGTA	SEQ ID NO: 237
	REA001282	GGAAGGATCTGGTACGTCCA	SEQ ID NO: 238
	REA001284	GCAAGTTGTAGCATCAAGGA	SEQ ID NO: 239
	REA001285	CAAGCAGACGATCAAGGATT	SEQ ID NO: 240
45	REA001286	CCTCATCTCTCTGGTCCAC	SEQ ID NO: 241
	REA001313	TCGTAGCATCCAGCAACAGT	SEQ ID NO: 242
	REA001315	TCGAAGGTCGTTACCAGTG	SEQ ID NO: 243
	REA001334	AACGATCACAAGGAGCAGTC	SEQ ID NO: 244
50	REA001335	CACGACTAGCAACTCATGGC	SEQ ID NO: 245
	REA001336	CTTGTGTCCACGAAGAACAT	SEQ ID NO: 246
	REA001337	CTAGAGGTGGTCCTCCTGTA	SEQ ID NO: 247
55	REA001398	GAAGTAGAACGATGCAACGG	SEQ ID NO: 248
	REA001399	TACGATGCACACTTGGTTGC	SEQ ID NO: 249
	REA001403	GATCACAGGATCATGTTGGC	SEQ ID NO: 250
	REA001405	TGCATGAGAGACATGGAGAT	SEQ ID NO: 251
60	REA001414	CGTTGTGCATGTACCAAGTG	SEQ ID NO: 252
	REA001417	TGTGTACCTAGCTGCTGGG	SEQ ID NO: 253
	REA001419	TCTCCTGTGGAAGCAGCAGT	SEQ ID NO: 254
	REA001557	TAGCACTIONAGTATCTGAGA	SEQ ID NO: 255
65	REA001558	GTCTTGACTIONGATCCTACAG	SEQ ID NO: 256

ES 2 651 424 T3

	REA001710	GCAGCTGCAGCAGTCGTAGT	SEQ ID NO: 257
5	REA001771	TTGCTTGGAGAGTGTCACTG	SEQ ID NO: 258
	REA001785	GGAGTGGTTGGTGAGAGAGA	SEQ ID NO: 259
	REA001790	AACGAAGGTTCTGCTCTGGT	SEQ ID NO: 260
	REA001801	AGTCCATCTGCTCGTAGCAT	SEQ ID NO: 261
10	REA001804	CGTGCTCCAAGCAGTAGCTG	SEQ ID NO: 262
	REA001824	GTCTGATCCTACCTTCATA	SEQ ID NO: 263
	REA001828	AAGTTCTCCTGATGCTCATC	SEQ ID NO: 264
	REA001833	CTGATCCACTGAGCACTTCA	SEQ ID NO: 265
15	REA001840	ACGTTCCAAGTCGTCATCGG	SEQ ID NO: 266
	REA001841	GGTCACGATGCATCCTGACA	SEQ ID NO: 267
	REA001842	TCGTAGCAAGTGAGGAACAG	SEQ ID NO: 268
	REA001845	GGTGCTTGGTACGAACGTCG	SEQ ID NO: 269
20	REA001846	CTCGACCAACCTGACCTGAA	SEQ ID NO: 270
	REA001847	TTGGATCGACAGGACCTTCT	SEQ ID NO: 271
	REA001848	TACTTCGTCCAGTTCCTTGC	SEQ ID NO: 272
	REA001849	ATCCTCTTGCTGTCAGTCGC	SEQ ID NO: 273
25	REA001850	GGTGAAGTACGACAACACTACT	SEQ ID NO: 274
	REA001853	TCGTACCTGTCTTGTGTACC	SEQ ID NO: 275
	REA001855	CTGGATGACCAGAACTTCAT	SEQ ID NO: 276
30	REA001860	GATCGACTTGCAGACGTGCA	SEQ ID NO: 277
	REA001861	AGCTACGTGAGAGAAGACAC	SEQ ID NO: 278
	REA001865	AGTCTGGTGGTGACGACTTT	SEQ ID NO: 279
	REA001891	GCTAGGAGCACCATCACGAT	SEQ ID NO: 280
35	REA001895	TGAGAAGGATCTCGTACCTC	SEQ ID NO: 281
	REA001901	TAGCATCGTTGCTCCAGACA	SEQ ID NO: 282
	REA001903	AAGAACTCTTCGACTCCAAG	SEQ ID NO: 283
	REA001906	ACGTAGTAGAGCTACAAGTC	SEQ ID NO: 284
40	REA001910	CGTCCTACCAACCAAGCTAT	SEQ ID NO: 285
	REA001911	GTTGCTCCTCCTTCTCGATT	SEQ ID NO: 286
	REA001912	GACAACCTGTCCTCGTACACT	SEQ ID NO: 287
45	REA001916	GCATGAGAACTCTTGATCCA	SEQ ID NO: 288
	REA001917	CCTCCATGCTGAAGTGGAAA	SEQ ID NO: 289
	REA001918	GGTACGACCATCAGTCCACC	SEQ ID NO: 290
	REA001920	TACAGTTGTCTCTGGTCTTG	SEQ ID NO: 291
50	REA001931	ACCTTGAACAACGACTCCTG	SEQ ID NO: 292
	REA001932	GACCAAGTCAGTGCAAGAGC	SEQ ID NO: 293
	REA001933	CTACACAAGTGCTAGTCTTG	SEQ ID NO: 294
	REA001936	GTCTGCTGTAGCAACTCATC	SEQ ID NO: 295
55	REA001937	ACTGCTCAAGAGATCACTCA	SEQ ID NO: 296
	REA001940	GATCCACACGTTGCACGTTT	SEQ ID NO: 297
	REA001942	AGACCTCCATCGATGGTAGG	SEQ ID NO: 298
	REA002341	TGTTCTCACAGCTTCCTACA	SEQ ID NO: 299
60	REA002342	ATCACAAGGAGATGGTTCTC	SEQ ID NO: 300
	REA002343	CACCTTGACCTTGCATCAC	SEQ ID NO: 301
	REA002344	TGTTGTGAGTCCTCCAAC	SEQ ID NO: 302
65	REA002345	ATCCACACCACGACATCTAA	SEQ ID NO: 303

ES 2 651 424 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REA002346	CATGTGAAGAACCTCGTCCC	SEQ ID NO: 304
REA002347	TCTCCTGTCCAACAGTCCTT	SEQ ID NO: 305
REA002348	GTTGGACAGCAACCAGTGGT	SEQ ID NO: 306
REA002349	GTAGGTACAGGTGAGGTACT	SEQ ID NO: 307
REA002350	AAGATGAGGAGTGCAGTACA	SEQ ID NO: 308
REA002351	TACCTTGAAGCACGATGGAA	SEQ ID NO: 309
REA002362	ATCATGTCCTTGGATGGACT	SEQ ID NO: 310
REA002363	GATGCTGATGAGTGCAACTA	SEQ ID NO: 311
REA002408	TACGTCAACGTAGATGGTGA	SEQ ID NO: 312
REA002410	CGATCTGACAGTCCAAGGTA	SEQ ID NO: 313
REA002411	CCACGATCTCCTACAGACTT	SEQ ID NO: 314
Dummy B	CCTCGTCCTGATGTTGCATC	SEQ ID NO: 315
BB C	Etiqueta codon C	
Blanco	CCAACTTGGAGGTTTCATGCG	SEQ ID NO: 316
REA001415	TTGGTTCTGACACTGTAGAC	SEQ ID NO: 317
BBA001092	ATCAACCTACCACCAGGAAA	SEQ ID NO: 318
REA001332	TTCTCACGACAGCAACCTTG	SEQ ID NO: 319
REA001938	CTCTCTTGCAGCTACTGAAT	SEQ ID NO: 320
REA001939	AGTCAAGTCAGAGTTCGTAC	SEQ ID NO: 321
REA001944	TAGATCGTCACTGACGATCC	SEQ ID NO: 322
BBA000008	GGACGTGAAGGACATCACAG	SEQ ID NO: 323
BBA000029	CACTACTTGTCTACGTGCC	SEQ ID NO: 324
BBA001023	ATCGTTCAGTCGAGTTGAT	SEQ ID NO: 325
BBA001024	ATCAACCACCTCTACCACCG	SEQ ID NO: 326
BBA001035	AAGCTACAACAGCAGCTACG	SEQ ID NO: 327
REA000250	CCAGTAGGTGATGCAACGTA	SEQ ID NO: 328
REA000772	AACAGGTCCACAACAGATGG	SEQ ID NO: 329
REA000778	CCATGTCGTAGATCGTTCAC	SEQ ID NO: 330
REA001143	TCATGTCTCGTAGACACTGC	SEQ ID NO: 331
REA001281	GACGAAGCACAGCATCCATA	SEQ ID NO: 332
REA001282	GCTGCTTCTGAGGAGGATCC	SEQ ID NO: 333
REA001284	GCAACAGAACTACATGACCG	SEQ ID NO: 334
REA001315	GGACAGCTTCGATGCTTCAT	SEQ ID NO: 335
REA001331	ACCTAGTGGTACATCTTCCT	SEQ ID NO: 336
REA001334	CGTGTAGAACCACGTTTCGAC	SEQ ID NO: 337
REA001337	GTGCTACCAGAAGGATGCAA	SEQ ID NO: 338
REA001407	CCACACAGGTCTCCTACATG	SEQ ID NO: 339
REA001414	GTTGAGTCGATCCAGAGTAG	SEQ ID NO: 340
REA001421	GGTTCCTTCTGAGGTTTCGA	SEQ ID NO: 341
REA001552	ATCGTCCAACGAAGCAAGTT	SEQ ID NO: 342
REA001557	AGTACGTTGCTAGTTGACGC	SEQ ID NO: 343
REA001558	GGACCTACCTTGCATGAGGA	SEQ ID NO: 344
REA001768	GATCGACTTGAACCTCACCC	SEQ ID NO: 345
REA001779	TCAACGAACACCTGTCCACG	SEQ ID NO: 346
REA001780	GGTGAAGCAAGTGTCAACT	SEQ ID NO: 347
REA001785	GCTAGATGTGAAGGTCCTAA	SEQ ID NO: 348
REA001790	AAGACAGTACCACGATGCTA	SEQ ID NO: 349

ES 2 651 424 T3

5	REA001793	GTTCGTACCACCTTCAAGAC	SEQ ID NO: 350
	REA001801	TGGAGTCGTACAGAAGCATG	SEQ ID NO: 351
	REA001815	ACCTACAGTACCAGGTGGTG	SEQ ID NO: 352
	REA001824	CGAGACTGTTCTGCACTCC	SEQ ID NO: 353
	REA001828	TACTCTGCACGTCAGTTGTA	SEQ ID NO: 354
10	REA001829	GCTCCTGATGTCCTGGTTGC	SEQ ID NO: 355
	REA001833	TCCACATCCAGCTCGTGGTT	SEQ ID NO: 356
	REA001838	CGAGCACCAAGCACTGTTGT	SEQ ID NO: 357
15	REA001840	AAGGAACCACAACCAACCTG	SEQ ID NO: 358
	REA001841	GGATCCATCGTCTACCTCTA	SEQ ID NO: 359
	REA001845	AAGATGGACTCTGCAACGTT	SEQ ID NO: 360
	REA001851	TACTGACACTCGTTGCTAGA	SEQ ID NO: 361
20	REA001852	ATCTGATGGATCTGTGCTCC	SEQ ID NO: 362
	REA001853	ACGAGTCTCTCCTAGGACAA	SEQ ID NO: 363
	REA001854	TCGTTCTCGTACTTGTGGA	SEQ ID NO: 364
	REA001855	GCTTGTCTAGACGTTCTCTG	SEQ ID NO: 365
25	REA001856	TCCTGCTTCAACCTAGATGG	SEQ ID NO: 366
	REA001857	GACTACCTGGATCGTACATA	SEQ ID NO: 367
	REA001858	AAGCAAGGAGGTGTACGTTT	SEQ ID NO: 368
	REA001859	CCTGAGCTCAGAGTGTAGCC	SEQ ID NO: 369
30	REA001860	AGTGAGTCCTACCAAGCATG	SEQ ID NO: 370
	REA001861	TACGAGTGTGCAAGCATGTA	SEQ ID NO: 371
	REA001863	CTCTTGACGTGTTGTGCTAG	SEQ ID NO: 372
35	REA001864	AGGAGCAAGCAAGGTACCTT	SEQ ID NO: 373
	REA001865	CGTGTCCAGAGGTTGCTGAA	SEQ ID NO: 374
	REA001892	CCTACTAGCAACCATGGTCG	SEQ ID NO: 375
	REA001893	CTCACATGGTAGCACGATGC	SEQ ID NO: 376
40	REA001896	CACCTGTACGAGAAGATCAG	SEQ ID NO: 377
	REA001901	CGTTCCACTCATCTGTGCTT	SEQ ID NO: 378
	REA001902	CCTTCACGATCCTACAGTCA	SEQ ID NO: 379
45	REA001905	ATCTCAGACACCTTGATGTG	SEQ ID NO: 380
	REA001906	TCAGGTCTTGGTAGGATCCT	SEQ ID NO: 381
	REA001907	TACGTCCTACCAGTCCACGA	SEQ ID NO: 382
	REA001909	CCATGCTACCAGTACCACTG	SEQ ID NO: 383
50	REA001916	GGACCTTGCTTCCACACGTC	SEQ ID NO: 384
	REA001917	CACCTGACTAGACAACAACT	SEQ ID NO: 385
	REA001918	TTGGTCGAAGGAGTCGTGAC	SEQ ID NO: 386
	REA001920	TGCACCTGCACTCACGTCCT	SEQ ID NO: 387
55	REA001923	ACAGGAGCAAGGAAGCAACT	SEQ ID NO: 388
	REA001931	AACTGGAACCTCAAGACAGAC	SEQ ID NO: 389
	REA001932	GAAGCTGAGACCATGAGAAT	SEQ ID NO: 390
	REA001933	CTCGAAGTAGTGTTGATGGC	SEQ ID NO: 391
60	REA001934	CCATCCTCGATCTCGTGTTA	SEQ ID NO: 392
	REA001935	AGTCCATCTCGTGGAACCTC	SEQ ID NO: 393
	REA001937	TGCATCCATCATCACTAGGC	SEQ ID NO: 394
	REA001940	TAGATCCTGTCAAGGTTGCC	SEQ ID NO: 395
65	REA001945	GCTTGGACTGTGCTGATGCG	SEQ ID NO: 396

ES 2 651 424 T3

5	REA001946	CGTAGTAGACATCTCTAGCA	SEQ ID NO: 397
	REA001961	ACTGTTCTCGATGCTAGTAC	SEQ ID NO: 398
	REA002341	CTCTTGTCAGACGTGCTTCG	SEQ ID NO: 399
	REA002344	GCAGAAGTAGACTGTCCACG	SEQ ID NO: 400
10	REA002345	TCGAGTGTGTGTACCAAGAC	SEQ ID NO: 401
	REA002351	TTGGATGCAGTCCAGGAGAA	SEQ ID NO: 402
	REA002407	CATCTCCAGTGTGAGCATG	SEQ ID NO: 403
	REA002409	TACGTGACAAGGATCTTCGC	SEQ ID NO: 404
15	REA002411	TGACCATCACCTTCTGCATT	SEQ ID NO: 405
	REA002416	AAGCACAAGCACTGAGTCGG	SEQ ID NO: 406
	REA002444	TCCTGTCACTCCAACCTCGG	SEQ ID NO: 407
	REA002446	ATGGAGAGTAGTCTCCTGGT	SEQ ID NO: 408
20	REA002447	AAGAGATGCTGACTGGTAGG	SEQ ID NO: 409
	REA002448	TCTCTCAAGCTACGTTGGAC	SEQ ID NO: 410
	REA002449	ACCTTGGAAGTACCAAGTTG	SEQ ID NO: 411
	Dummy C	CGTGCTACCACACTCACAAT	SEQ ID NO: 412
25	BB D	Etiqueta codon D	
	BBA000895	TAGTGGTTCACGTGACCTAT	SEQ ID NO: 413
	BBA001041	ATGTAGTCATGCTGTCCACT	SEQ ID NO: 414
30	REA000894	CCTTCCAGTACATGCACTAT	SEQ ID NO: 415
	BBA000100	GATCCTCCTTGTACCTAGTG	SEQ ID NO: 416
	BBA000139	TGAGGTACCTTGTACTCTCA	SEQ ID NO: 417
	BBA000837	ATGGACGAGTCTGACGTAGC	SEQ ID NO: 418
35	BBA000849	TTCGTTGAGGAACCTCACGG	SEQ ID NO: 419
	BBA000893	CTCATGGTTCCTCCTACTGT	SEQ ID NO: 420
	BBA000894	GTGTTGTTGGTGACTCGTG	SEQ ID NO: 421
	BBA000903	CTGTGGAACGATGGAGGAGG	SEQ ID NO: 422
40	REA000194	GCTCTTCCTTCGTCCTTGAT	SEQ ID NO: 423
	REA000892	CCTACGATCCACGAAGCTTC	SEQ ID NO: 424
	REA001101	GGATCTACCAGCTTGTCTTA	SEQ ID NO: 425
	REA002259	ATGCAAGTTGGTGCTGACTC	SEQ ID NO: 426
45	BBA000031	TACAACGTCGTGTAGTCTCC	SEQ ID NO: 427
	BBA000820	GCAACTACCTGACCAACCAT	SEQ ID NO: 428
	BBA000828	GCACGAAGATGTCACTGGTT	SEQ ID NO: 429
	BBA000829	GGTTCCAAGTGTAGGAACGC	SEQ ID NO: 430
50	BBA000830	TCCAACCAGCTCCTGGTACA	SEQ ID NO: 431
	BBA000836	ACCTAGCTCACAAGGTGGAT	SEQ ID NO: 432
	BBA000843	AACTTGTCCTAGACTACGAG	SEQ ID NO: 433
55	BBA000845	ATCAGGTGTACGACTCAGTG	SEQ ID NO: 434
	BBA000846	CAGAAGCAACCAGTGGTCAC	SEQ ID NO: 435
	BBA000847	TGACCACGTGGTAGGTCAGA	SEQ ID NO: 436
	BBA000851	CGTCGTA CTGTTGCACGTT	SEQ ID NO: 437
60	BBA000852	AGTGACACGACATGCACGAA	SEQ ID NO: 438
	BBA000853	CGACACTCTTGTAGTCGTGC	SEQ ID NO: 439
	BBA000862	GGTTGGATCTCTCTGCTCTC	SEQ ID NO: 440
	BBA000886	TAGGTAGCAACCAACGACGT	SEQ ID NO: 441
65	BBA000891	ACCATGGTCTCTCTGGAGAT	SEQ ID NO: 442

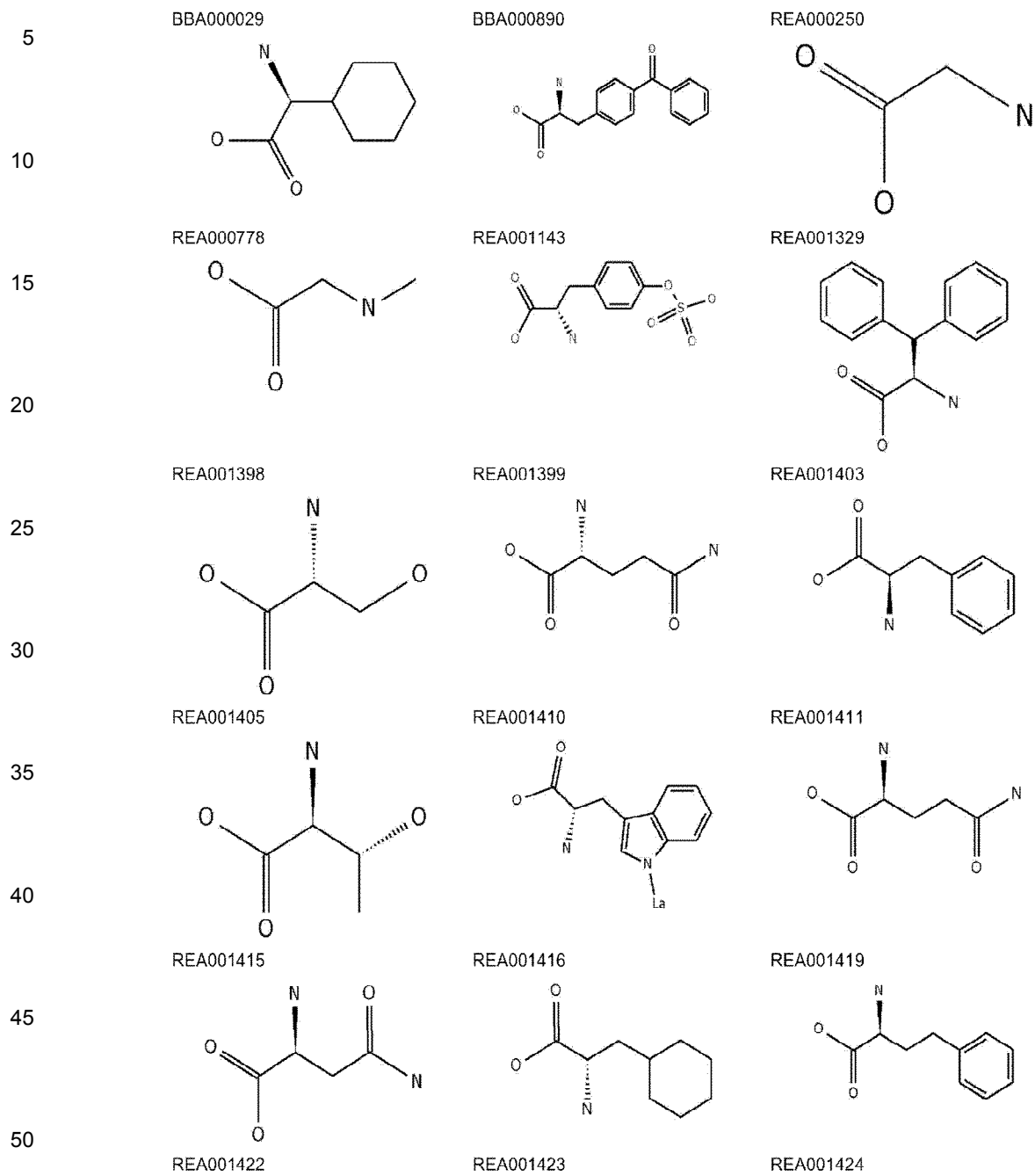
ES 2 651 424 T3

5	BBA000892	AGGATCCTCTTCAGCACTGT	SEQ ID NO: 443
	BBA000896	GCAACTGGAGTGTGATCCAC	SEQ ID NO: 444
	BBA001038	GACAGGTCATCAGTCGTTGC	SEQ ID NO: 445
	BBA001039	GGACTGTGAACGTACACCTC	SEQ ID NO: 446
10	BBA001042	ATCCTTCAGTACGATCCATC	SEQ ID NO: 447
	REA001095	TGATGATCTGTGGACGATCT	SEQ ID NO: 448
	REA000068	ACGACTCCAAGTGCCTGGC	SEQ ID NO: 449
	REA000402	CCTTCATCTGGAGATGTCGA	SEQ ID NO: 450
15	REA000556	TGGTAGTTCCTTCAGGAGTC	SEQ ID NO: 451
	REA000736	AAGAAGCAGTCCTAGCACGG	SEQ ID NO: 452
	REA000749	TGCTGGTAGACAAGACGATT	SEQ ID NO: 453
	REA000893	AACTCTTCGACGTGACACTC	SEQ ID NO: 454
20	REA000898	AACAAGACGTGACGTTGCTG	SEQ ID NO: 455
	REA000901	GATCTCTTGAGTGGAGTCCC	SEQ ID NO: 456
	REA001004	CACCAACCTCAGACCTGAGA	SEQ ID NO: 457
25	REA001015	GGATGCACAGGTACAGGAAT	SEQ ID NO: 458
	REA001022	TACCACAACCAGTCCTTCCT	SEQ ID NO: 459
	REA001023	ATGCTGTCAAGCTTGTAGGG	SEQ ID NO: 460
	REA001028	CTTGCATCAAGCATCGAGCG	SEQ ID NO: 461
30	REA001029	AGGATCCTGTCACTAGTGGA	SEQ ID NO: 462
	REA001031	CTGCAAGCTAGACAACAGTG	SEQ ID NO: 463
	REA001038	CGACCTCCACTGGTAGACCT	SEQ ID NO: 464
	REA001044	TCCAAGACTACGATGTTGAG	SEQ ID NO: 465
35	REA001045	CCTCTGATGGTTCATCCAGT	SEQ ID NO: 466
	REA001055	GATGAGACATGCTACAAGAG	SEQ ID NO: 467
	REA001056	GCTGGAGGTGTTTCATCAACA	SEQ ID NO: 468
	REA001058	TGGAGTTCGAGTACGAGTCA	SEQ ID NO: 469
40	REA001061	AGTTGCAGACAGGATGAACG	SEQ ID NO: 470
	REA001062	GTAGTGAACGACCACGAGTG	SEQ ID NO: 471
	REA001069	TACGTCGTCCTTGCAGACAA	SEQ ID NO: 472
45	REA001070	GTACAGGATCTACGTTGAGC	SEQ ID NO: 473
	REA001071	GTGCTCAACAGTCAGGTGCC	SEQ ID NO: 474
	REA001072	GCTTCGTACGATCATGTACC	SEQ ID NO: 475
	REA001085	GGTGTGTTCAGAACAAGCAC	SEQ ID NO: 476
50	REA001090	CTCGATGGAGGTTGTAGCAC	SEQ ID NO: 477
	REA001093	TAGCACGTTGAGCTACGATC	SEQ ID NO: 478
	REA001094	ACAGCAAGTTCGTTCTCTA	SEQ ID NO: 479
	REA001097	TGTTGTTGTCAGCAGTTTCG	SEQ ID NO: 480
55	REA001100	TCATCGAGCAAGGTGTTTCGC	SEQ ID NO: 481
	REA002260	CGAGTCTTCAACTTCCAAGC	SEQ ID NO: 482
	REA002262	TCCATGTTTCGTACGACGATG	SEQ ID NO: 483
	REA002264	GTGTACTCCAGACTTCCTTT	SEQ ID NO: 484
60	REA002275	TACTTGCACCAGACTTGTAC	SEQ ID NO: 485
	REA002276	AGTACAGGACAAGACACGTT	SEQ ID NO: 486
	REA002279	CGATGAGAGTAGTGTCTACG	SEQ ID NO: 487
	REA002284	GCAAGCTCAGAGCAGAAGTG	SEQ ID NO: 488
65	REA002292	CGTGACACGTGTTTCAGCACG	SEQ ID NO: 489

ES 2 651 424 T3

5	REA002298	GTACGTGTTGCACAAGAGCA	SEQ ID NO: 490
	REA002299	ACGATCACTACGATGAAGGT	SEQ ID NO: 491
	REA002301	TAGGACGTAGCAGACAACTA	SEQ ID NO: 492
	REA002303	TCTCAGTACGTTTCGTAGTCT	SEQ ID NO: 493
10	REA002305	GCAAGCAACTTCGTTGGTAC	SEQ ID NO: 494
	REA002307	GTAGAGAGACATCCAACCAA	SEQ ID NO: 495
	REA002310	CCTGCTAGTGCTTCCTTGGG	SEQ ID NO: 496
	REA002312	CACACGATCTGTAGTCCTGA	SEQ ID NO: 497
15	REA002313	ACACCAAGGTTTCAGATGTGT	SEQ ID NO: 498
	REA002323	TTCTACTGCTGTTGACCTTG	SEQ ID NO: 499
	Blanco	CCTGTCATCCTTCGTA	SEQ ID NO: 500
20	REA001966	GTTCTGAACAAGTCTCCAGAG	SEQ ID NO: 501
	REA001969	GGAAGGACCAGACTGTCACG	SEQ ID NO: 502
	REA001970	ACCTACAGACACACAGATGC	SEQ ID NO: 503
	REA001973	TTCTGTAGGACCTTGGAACT	SEQ ID NO: 504
25	REA001978	GCTCCATGGATGTACCTTCA	SEQ ID NO: 505
	REA001986	ATCCTCTCCATGCTAGAGGT	SEQ ID NO: 506
	REA001989	GAGAAGGAGAAGGTCGTTGC	SEQ ID NO: 507
30	REA002000	TACGTGAGTAGCTACTGGAA	SEQ ID NO: 508
	REA002003	TAGGAGTACTCCAGGATCGC	SEQ ID NO: 509
	REA002004	TCAAGTGTCTGACGAAGCTA	SEQ ID NO: 510
	REA002009	GTGATGGTAGACAGCTGTAA	SEQ ID NO: 511
35	REA002016	AAGTGGAGTTGGATGCACCT	SEQ ID NO: 512
	REA002019	TTCCTGGTTGGACTCGTCGG	SEQ ID NO: 513
	REA002020	CCTGCACGAACACTTGCACA	SEQ ID NO: 514
40	REA002027	TGAGTTGCTGCACTGTTGCT	SEQ ID NO: 515
	REA002036	CTTGTC AAGCAGTCACTAGA	SEQ ID NO: 516
	REA000798	TCACATGACCAGCACGTGCG	SEQ ID NO: 517
45	REA001466	CGATCAAGCTACAGAAGAAG	SEQ ID NO: 518
	REA001475	TGGACTCTGTCGAAGGTACA	SEQ ID NO: 519
	REA001508	CTGTAGCATCCACTCCATCC	SEQ ID NO: 520
	REA001646	GACTGTGGTGACACCTGACT	SEQ ID NO: 521
50	REA002038	GCTTCGACAGACATCACTCG	SEQ ID NO: 522
	REA002042	ATGGACAGTGGACACTCATT	SEQ ID NO: 523
	REA002046	GCTTCTCCTGGTTGATGGTC	SEQ ID NO: 524
	REA002050	CGTGGAAGGTTGAGCTCAAC	SEQ ID NO: 525
55	REA002065	ACATCTAGTCCAGGTGGTTT	SEQ ID NO: 526
	REA002067	CCTCGAACCTTGCTACAGCG	SEQ ID NO: 527
	REA002075	CGACGAGCACACTCTCTCAG	SEQ ID NO: 528
60	REA002076	ATGCTTGCACTGTGATGACA	SEQ ID NO: 529
	REA002077	GTGTA CTGAGTGCAGCATGG	SEQ ID NO: 530
	REA002086	TACGAGCAAGGTAGCTGGTG	SEQ ID NO: 531
65	REA002088	CGTTC TAGGAAGTGAAGCTG	SEQ ID NO: 532

Tabla 2.5A Bloques de construcción de posición A (reactivos). Las estructuras no protegidas se muestran. Las aminas fueron protegidas por grupos Fmoc durante la carga. Después de la carga, grupos Fmoc se eliminaron.

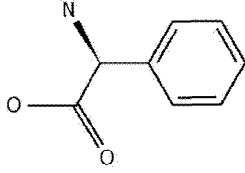


55

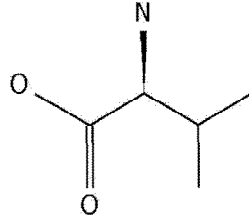
60

65

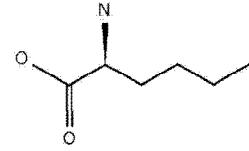
5



REA001425

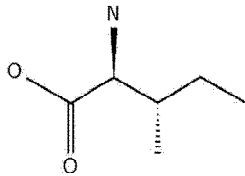


REA001426

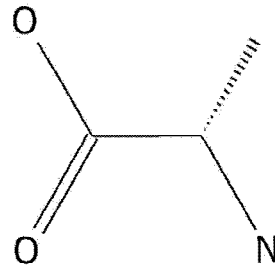


REA001446

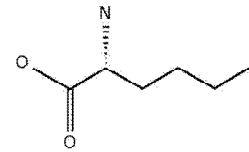
10



REA001464



REA001767



REA001779

15

20

25

30

35

40

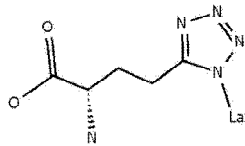
45

50

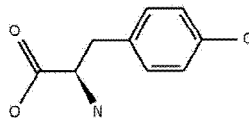
55

60

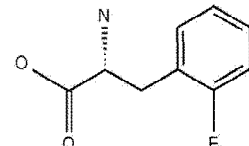
65



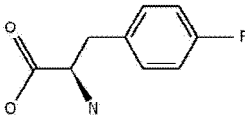
REA001773



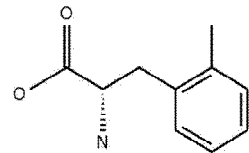
REA001774



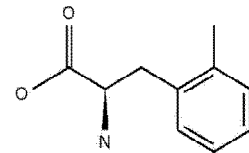
REA001775



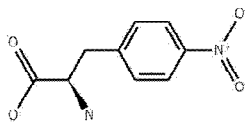
REA001780



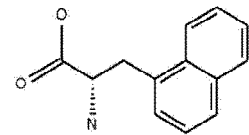
REA001781



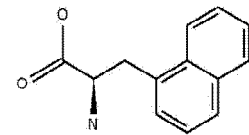
REA001782



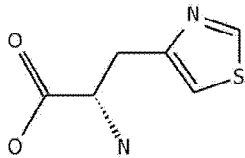
REA001785



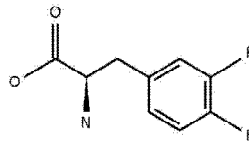
REA001792



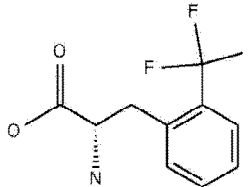
REA001793



REA001798

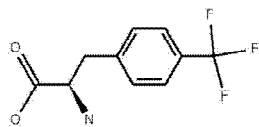


REA001799

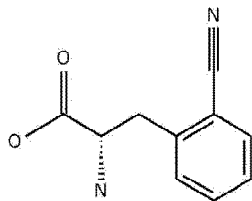


REA001800

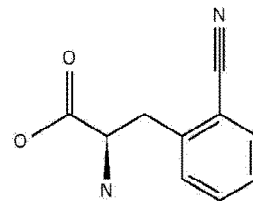
5



REA001801

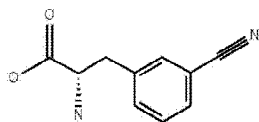


REA001803

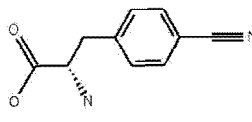


REA001805

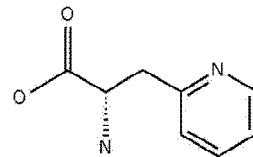
10



REA001806

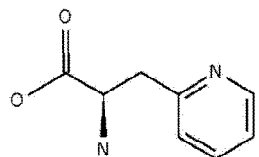


REA001807

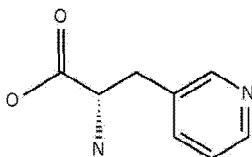


REA001808

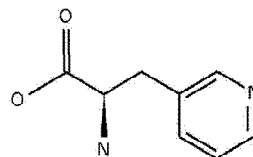
15



REA001809

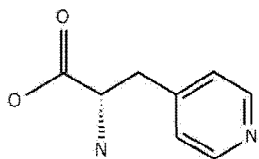


REA001810

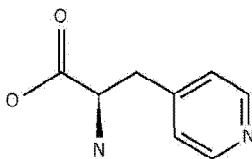


REA001811

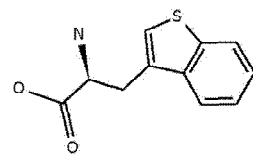
20



REA001813

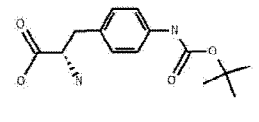


REA001817

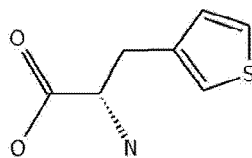


REA001818

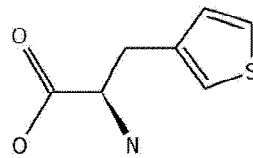
30



REA001821

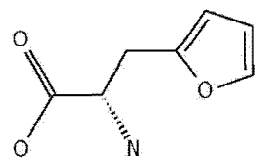


REA001823

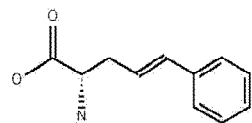


REA001824

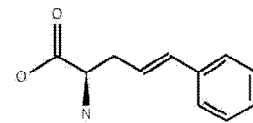
35



REA001827

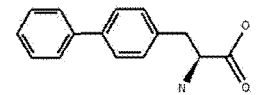


REA001828

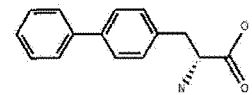


REA001830

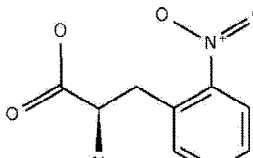
40



REA001833



REA001834



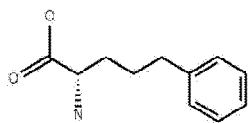
REA001836

50

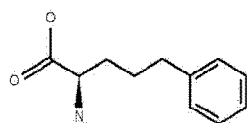
60

65

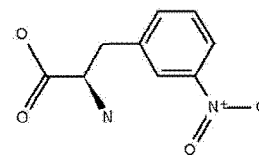
5



REA001837

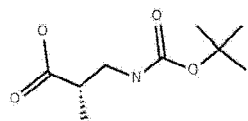


REA001838

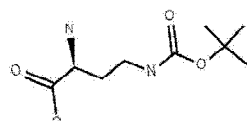


REA001839

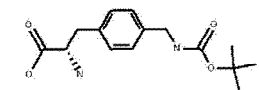
10



REA001840

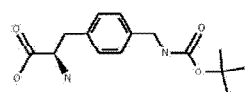


REA001891

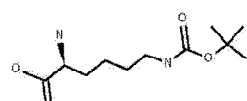


REA001892

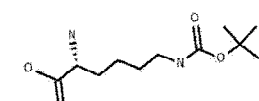
15



REA001893

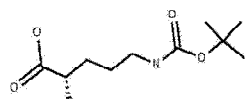


REA001894

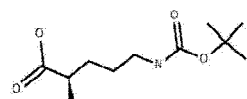


REA001895

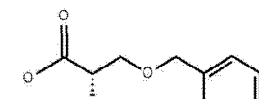
20



REA001897

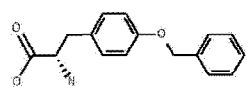


REA001899

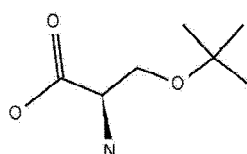


REA001902

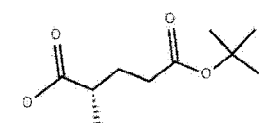
25



REA001903

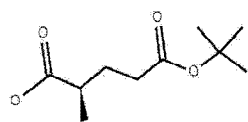


REA001907

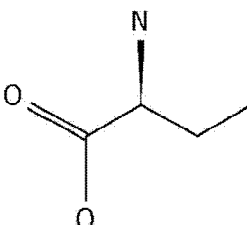


REA001909

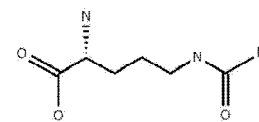
30



REA001910

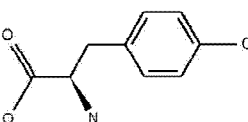


REA001911

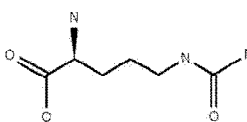


REA001913

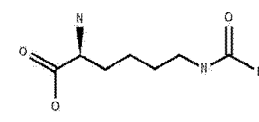
35



REA001914

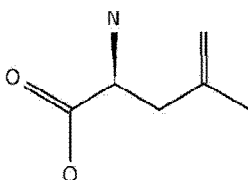


REA001916

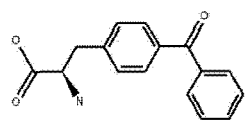


REA001919

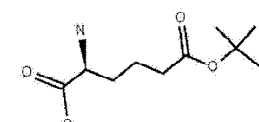
40



REA001910



REA001911



REA001913

45



REA001914



REA001916



REA001919

50

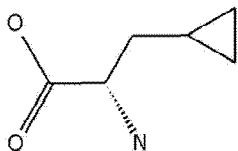
55

60

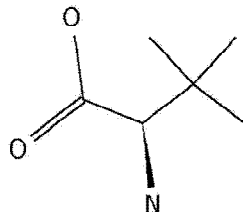
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

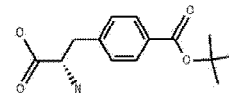
REA001924



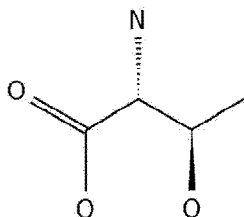
REA001930



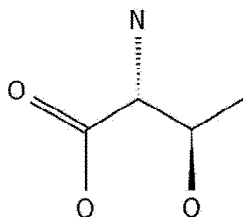
REA001933



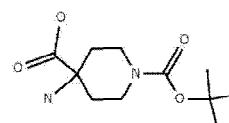
REA001934



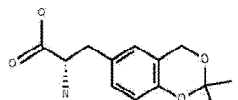
REA001935



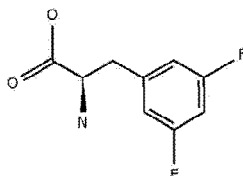
REA001937



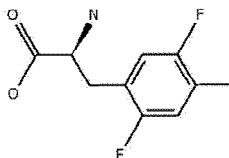
REA001942



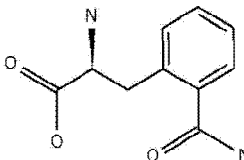
REA002406



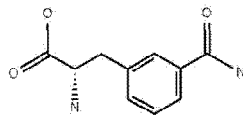
REA002407



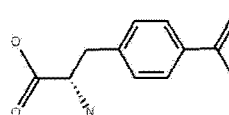
REA002409



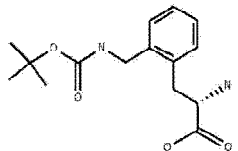
REA002411



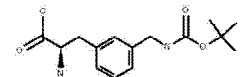
REA002413



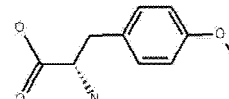
REA002415



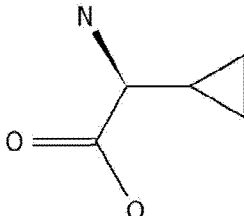
REA002419



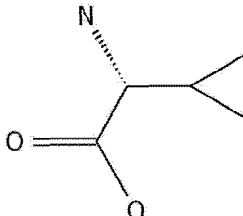
REA002420



REA002422



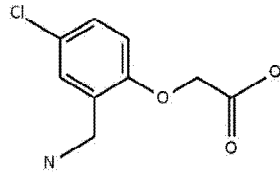
REA002423



5

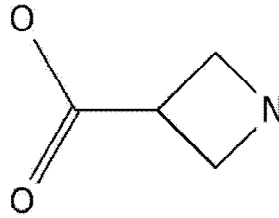
Tabla 2.5B

REA001710

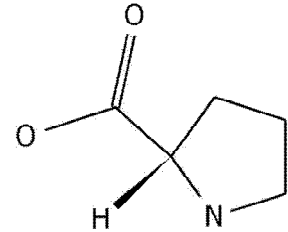


10

BBA000008

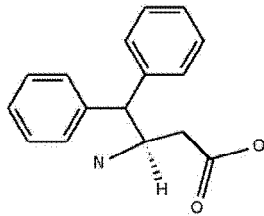


BBA001023

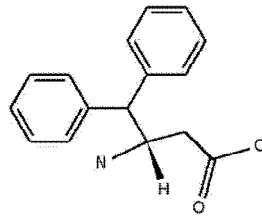


15

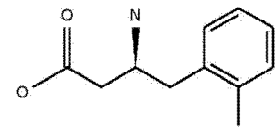
BBA001024



BBA001025

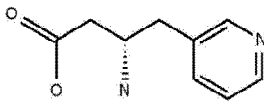


BBA001091

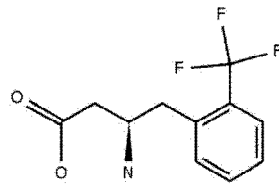


20

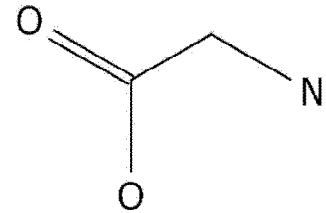
BBA001092



BBA001093

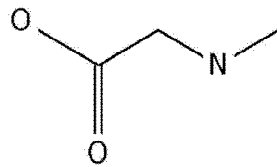


REA000250

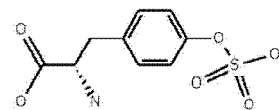


30

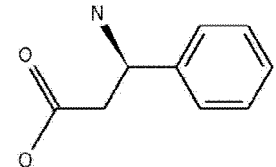
REA000778



REA001143

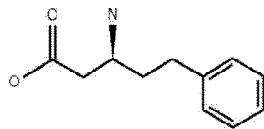


REA001280

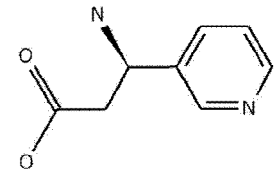


40

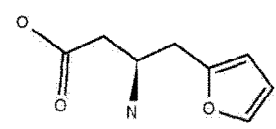
REA001281



REA001282

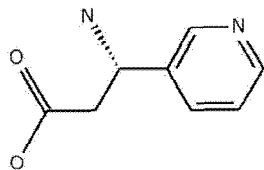


REA001284

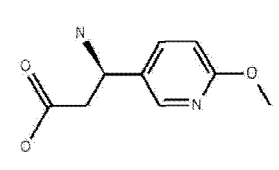


45

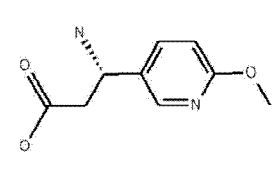
REA001285



REA001286

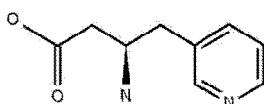


REA001290

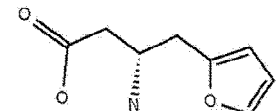


55

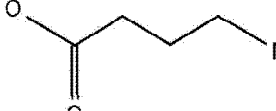
REA001291



REA001313



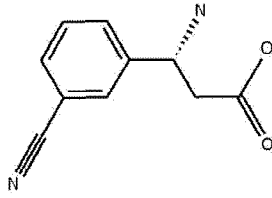
REA001315



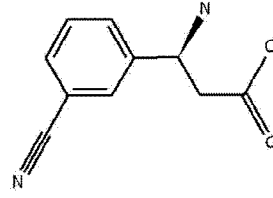
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

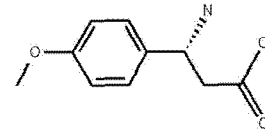
REA001334



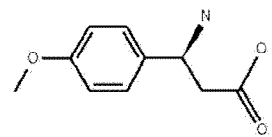
REA001335



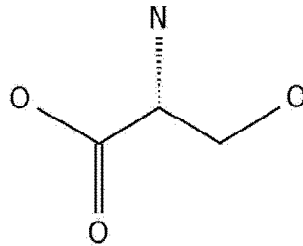
REA001336



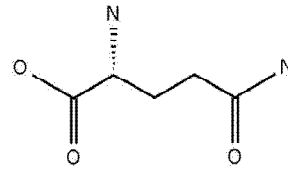
REA001337



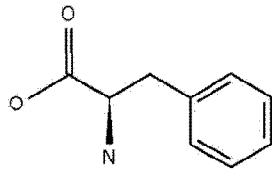
REA001398



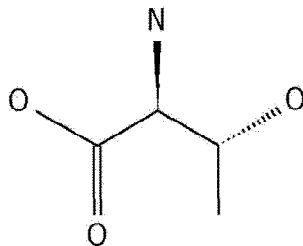
REA001399



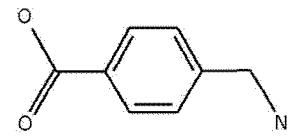
REA001403



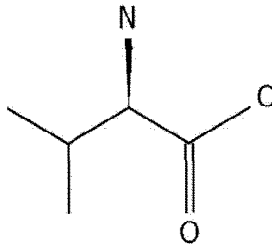
REA001405



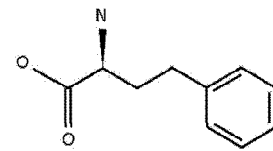
REA001414



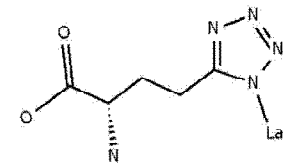
REA001417



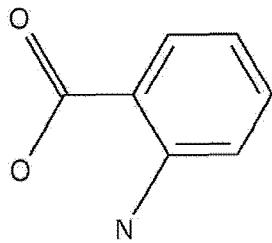
REA001419



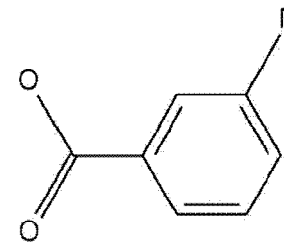
REA001464



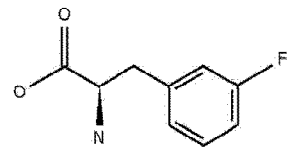
REA001557



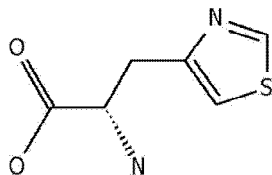
REA001558



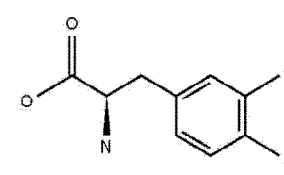
REA001771



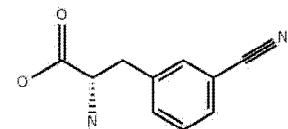
REA001785



REA001790

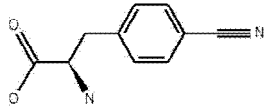


REA001801

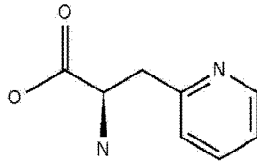


5

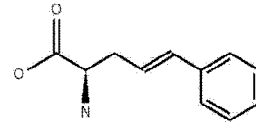
REA001804



REA001806

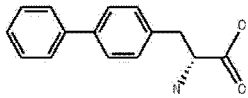


REA001824

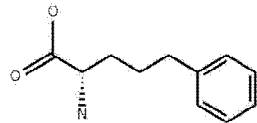


10

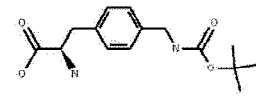
REA001828



REA001833

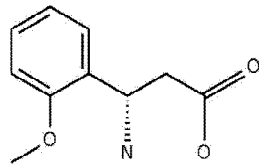


REA001840

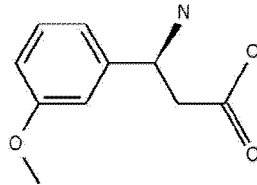


15

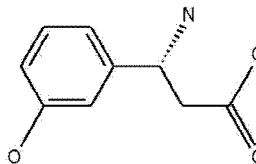
REA001841



REA001842

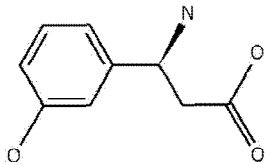


REA001845

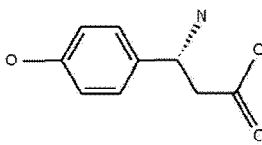


20

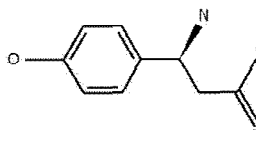
REA001846



REA001847

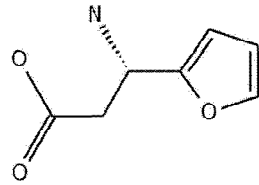


REA001848

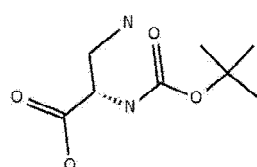


25

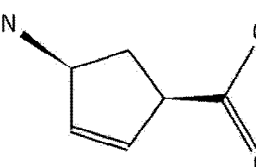
REA001849



REA001850

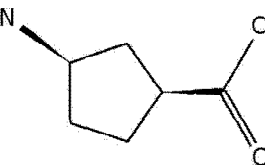


REA001853

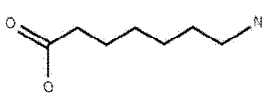


30

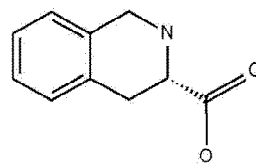
REA001855



REA001860

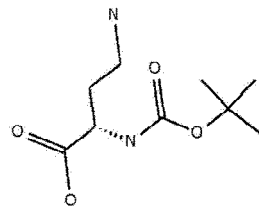


REA001861

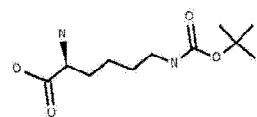


35

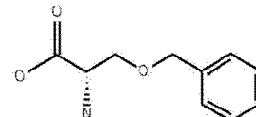
REA001865



REA001891



REA001895



40

REA001901

REA001903

REA001906

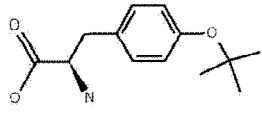
50

55

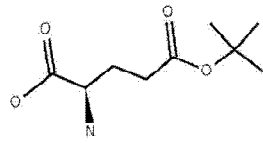
60

65

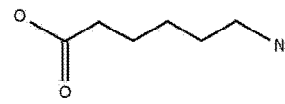
5



REA001910

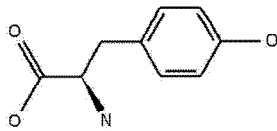


REA001911

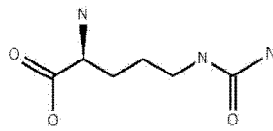


REA001912

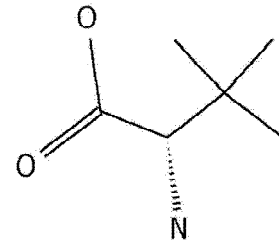
10



REA001916

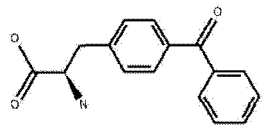


REA001917

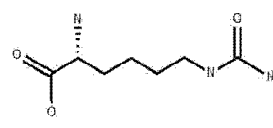


REA001918

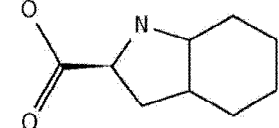
15



REA001920

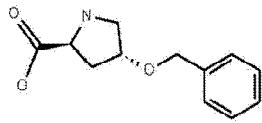


REA001931

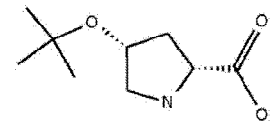


REA001932

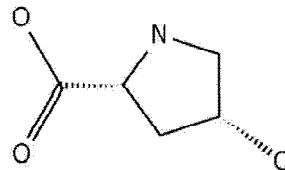
25



REA001933

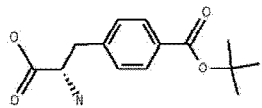


REA001936

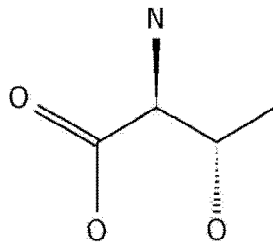


REA001937

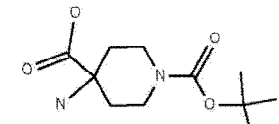
35



REA001940

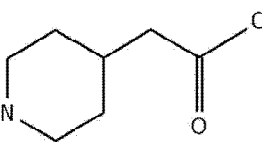


REA001942

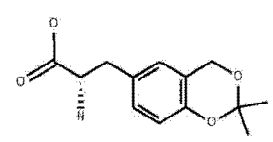


REA002341

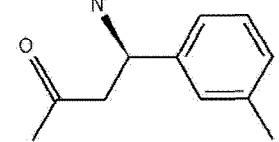
40



REA002342



REA002343



REA002344

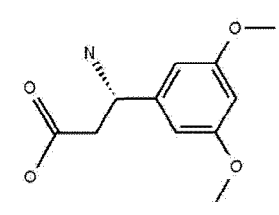
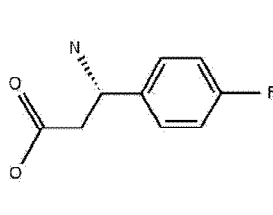
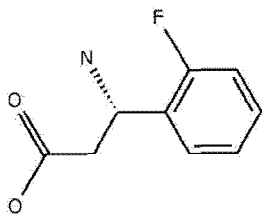
45

50

55

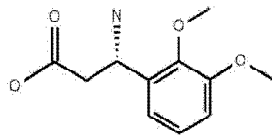
60

65

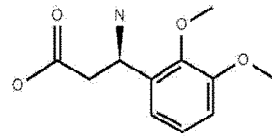


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

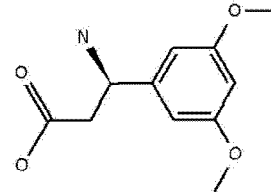
REA002345



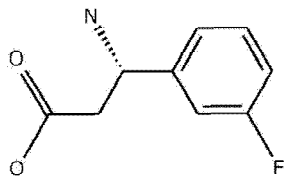
REA002346



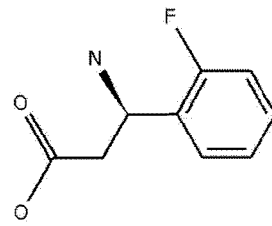
REA002347



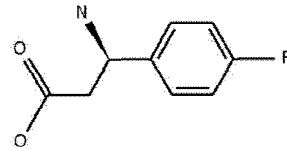
REA002348



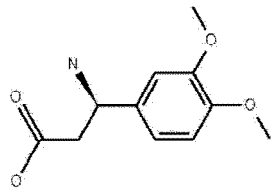
REA002349



REA002350



REA002351



REA002362

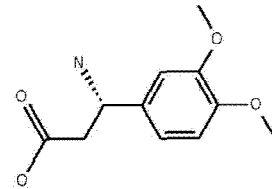
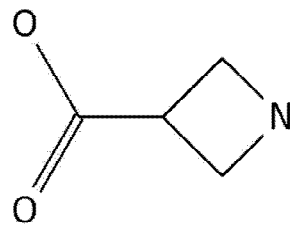
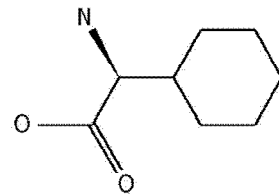


Tabla 2.5 C

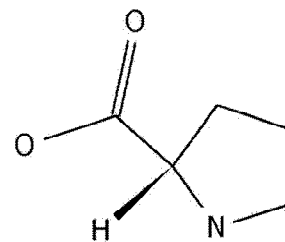
BBA000008



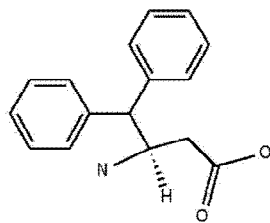
BBA000029



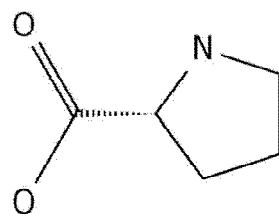
BBA001023



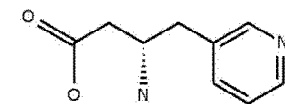
BBA001024



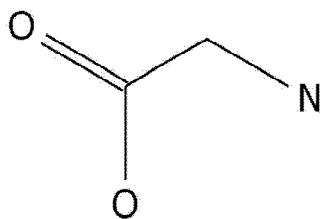
BBA001035



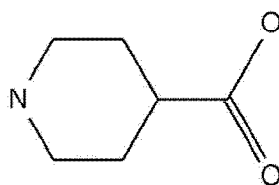
BBA001092



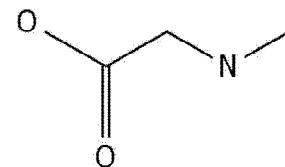
REA000250



REA000772

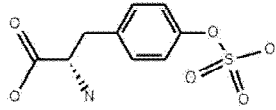


REA000778

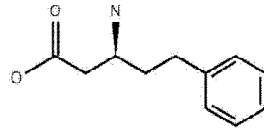


5

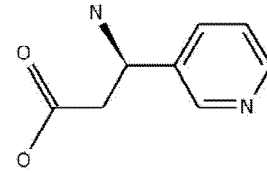
REA001143



REA001281

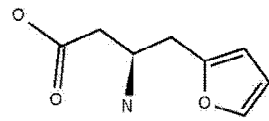


REA001282

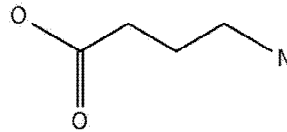


10

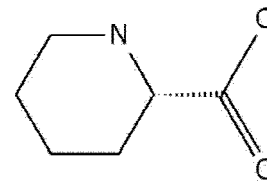
REA001284



REA001315

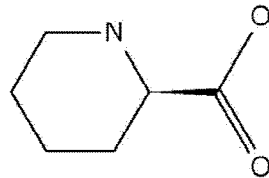


REA001331

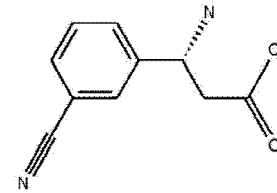


15

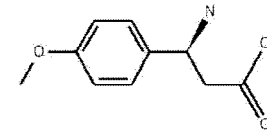
REA001332



REA001334

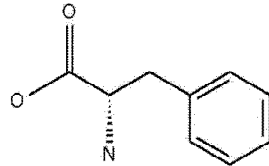


REA001337

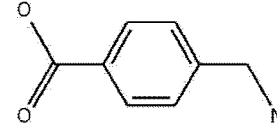


20

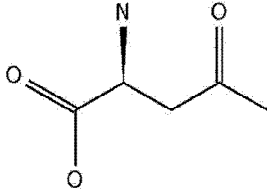
REA001407



REA001414

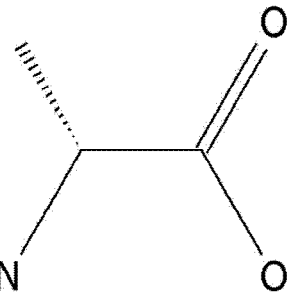


REA001415

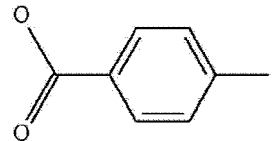


30

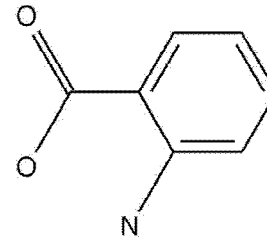
REA001421



REA001552

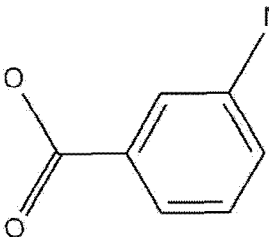


REA001557

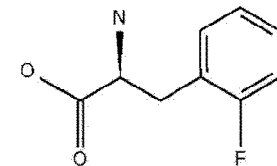


40

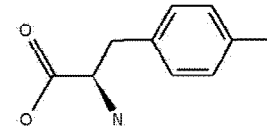
REA001558



REA001768

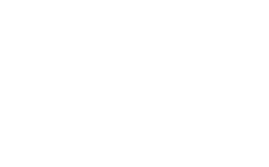


REA001779



55

REA001780



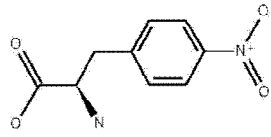
REA001785



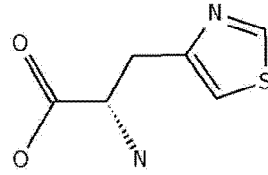
REA001790

65

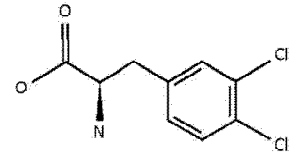
5



REA001793

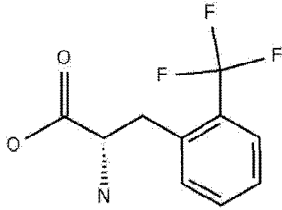


REA001801

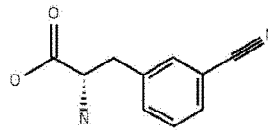


REA001815

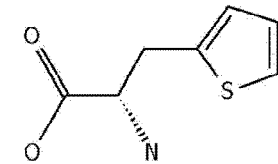
10



REA001824

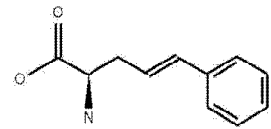


REA001828

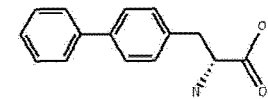


REA001829

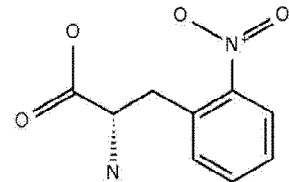
15



REA001833

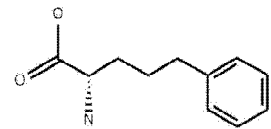


REA001838

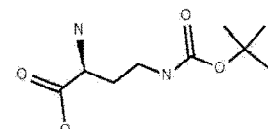


REA001840

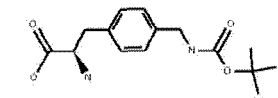
25



REA001841

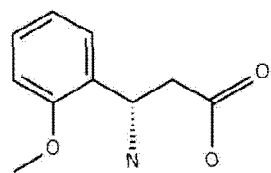


REA001845

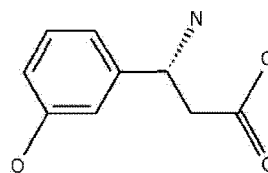


REA001851

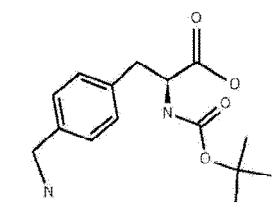
30



REA001852

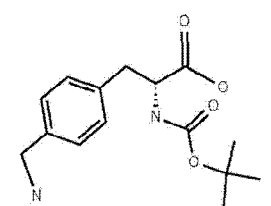


REA001853

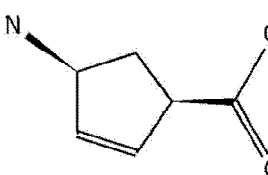


REA001854

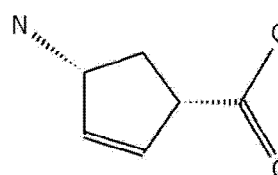
35



REA001855

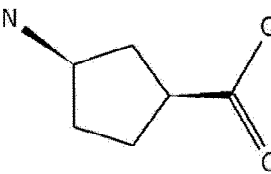


REA001856

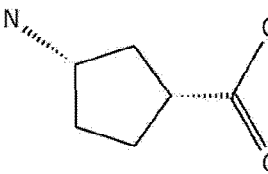


REA001857

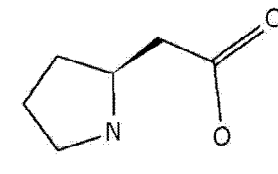
40



REA001858



REA001859



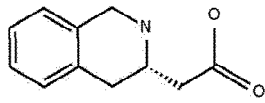
REA001860

55

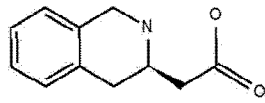
60

65

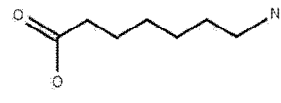
5



REA001861

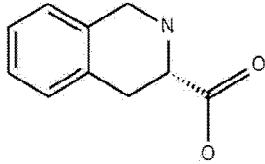


REA001863

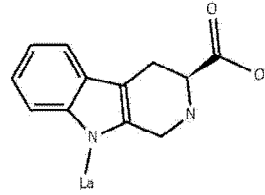


REA001864

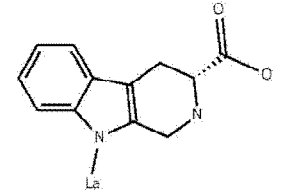
10



REA001865



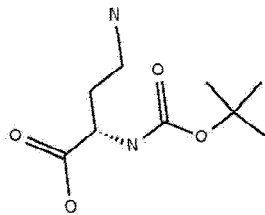
REA001892



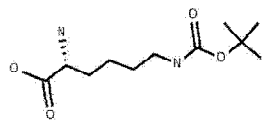
REA001893

15

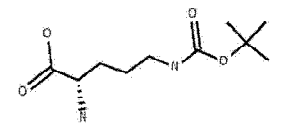
20



REA001896



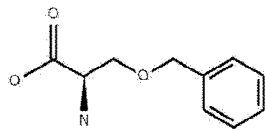
REA001901



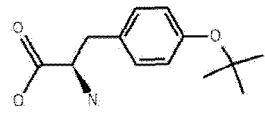
REA001902

25

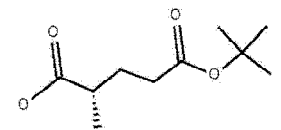
30



REA001905

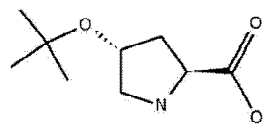


REA001906

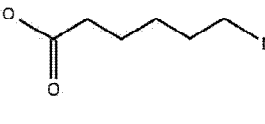


REA001907

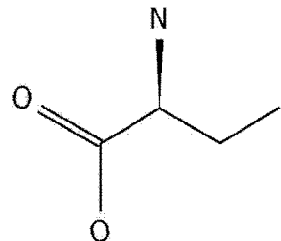
35



REA001909



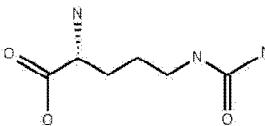
REA001916



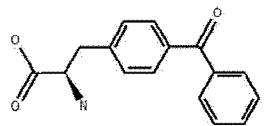
REA001917

40

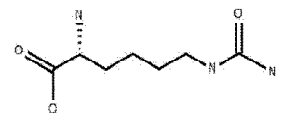
45



REA001918

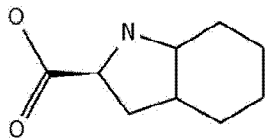


REA001920

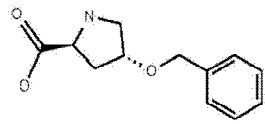


REA001923

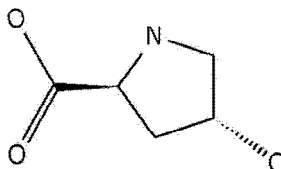
50



REA001931



REA001932



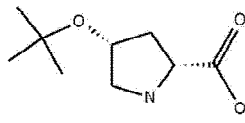
REA001933

55

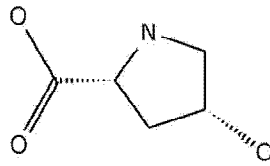
60

65

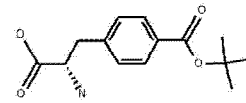
5



REA001934

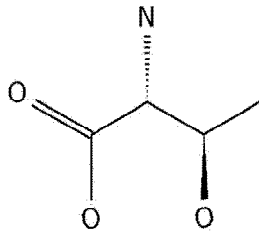


REA001935

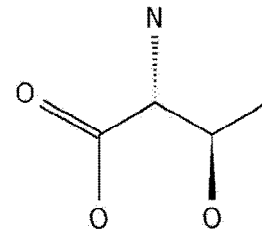


REA001937

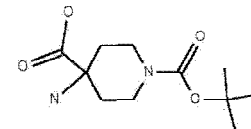
10



REA001938

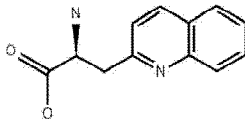


REA001939

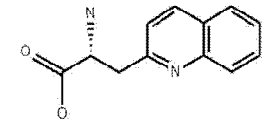


REA001940

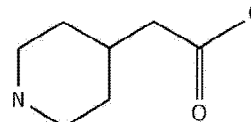
15



REA001944

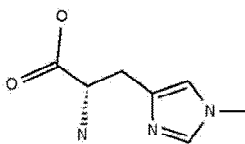


REA001945

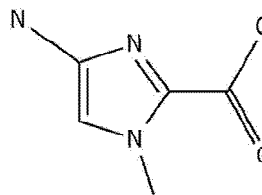


REA001946

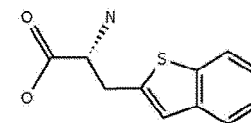
20



REA001961

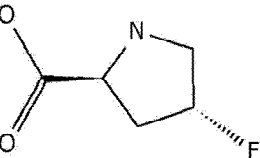


REA002341

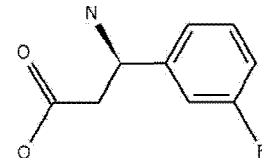


REA002344

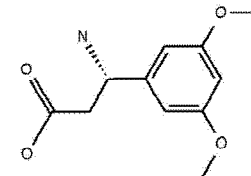
25



REA002345

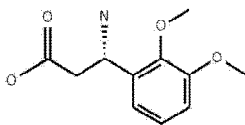


REA002351

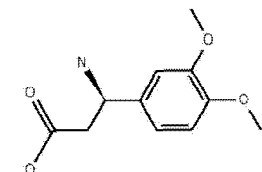


REA002407

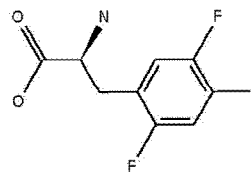
30



REA002409

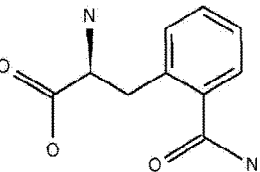


REA002411

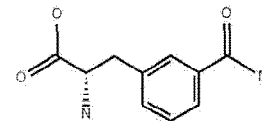


REA002416

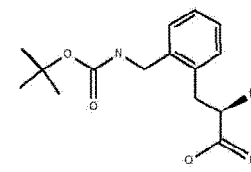
35



REA002444



REA002446



REA002447

40

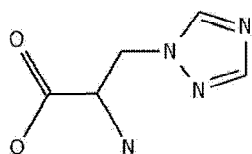
45

50

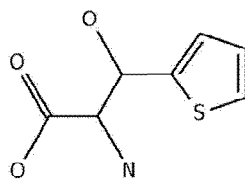
55

60

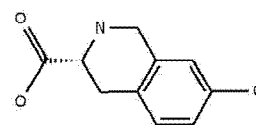
65



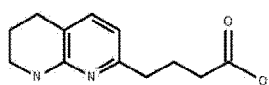
REA002448



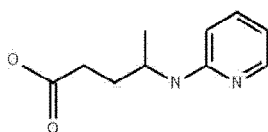
REA002449



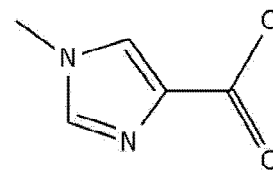
BBA000100



BBA000139

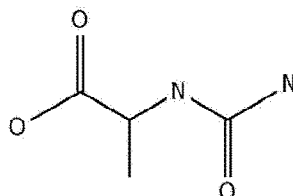


BBA000820

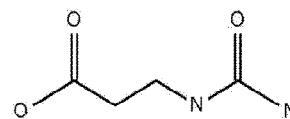


BBA000828

BBA000829

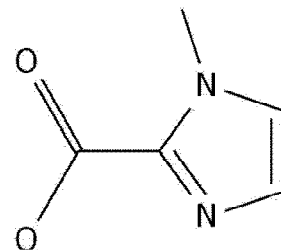


BBA000830

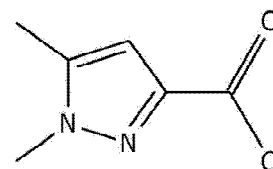


BBA000836

BBA000837

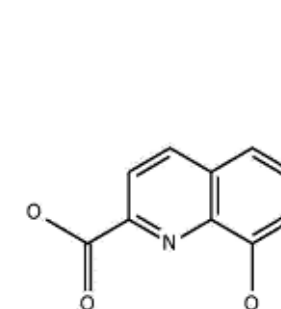


BBA000843

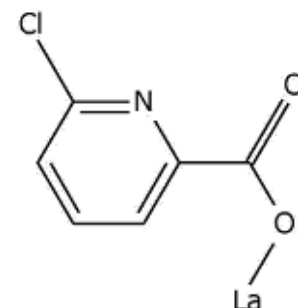


BBA000845

BBA000846

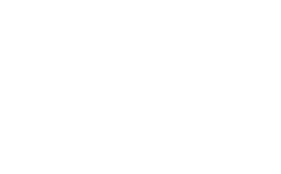


BBA000847



BBA000849

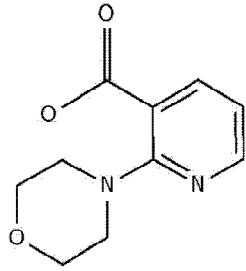
BBA000851



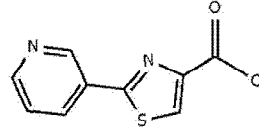
BBA000852



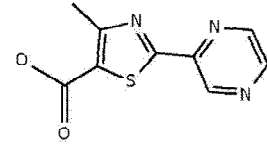
5



BBA000853

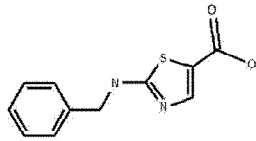


BBA000862

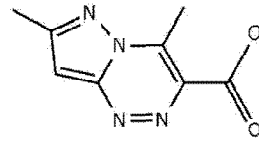


BBA000886

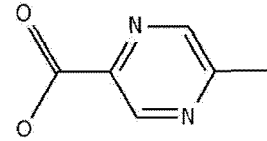
10



BBA000891



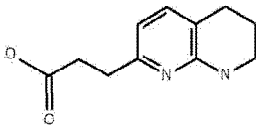
BBA000892



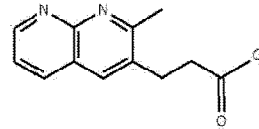
BBA000893

15

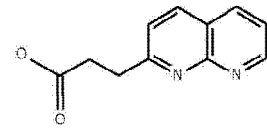
20



BBA000894



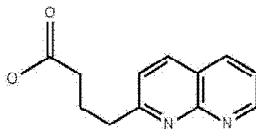
BBA000895



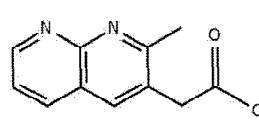
BBA000896

25

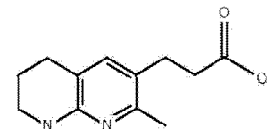
30



BBA000903

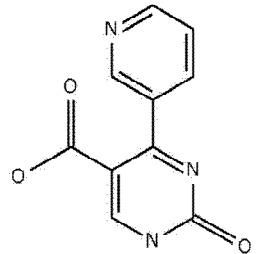


BBA001038

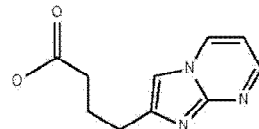


BBA001039

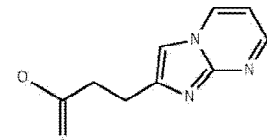
35



BBA001041



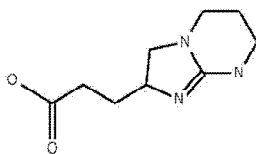
BBA001042



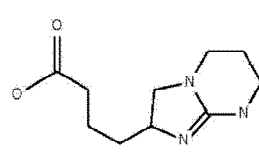
REA000068

40

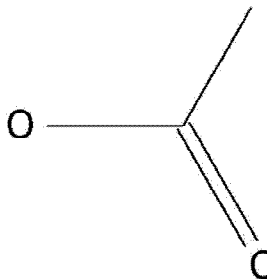
45



REA000194



REA000402



REA000556

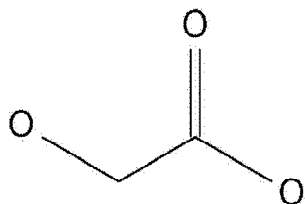
50

55

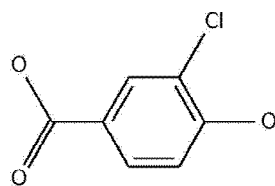
60

65

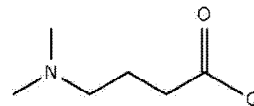
5



REA000736

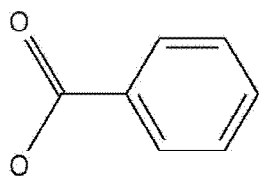


REA000749

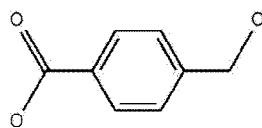


REA000798

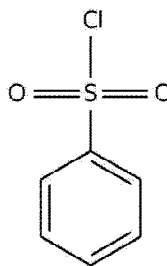
10



REA000892



REA000893

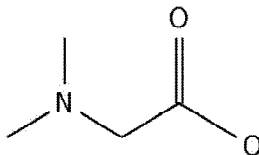


REA000894

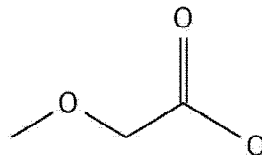
15

20

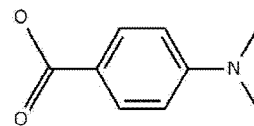
25



REA000898



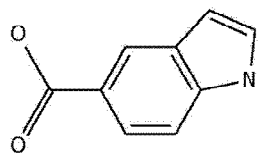
REA000901



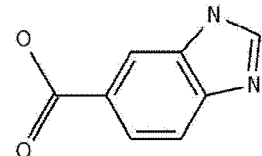
REA001004

30

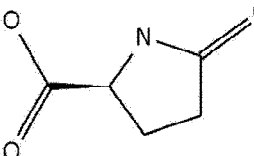
35



REA001015

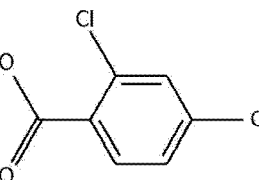


REA001022

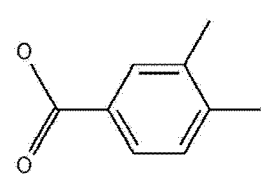


REA001023

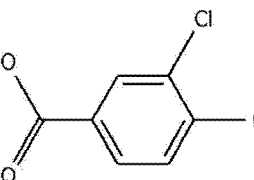
40



REA001028



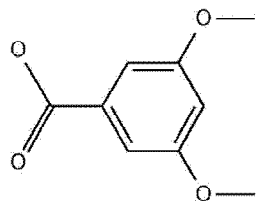
REA001029



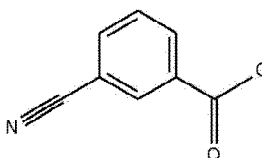
REA001031

45

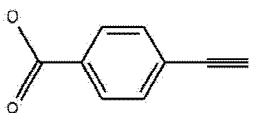
50



REA001038



REA001044



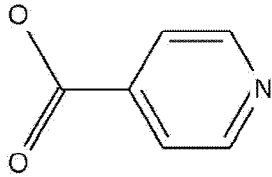
REA001045

55

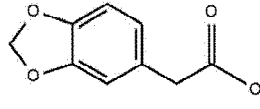
60

65

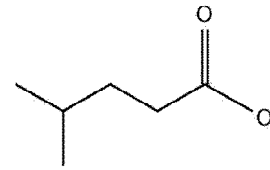
5



REA001055

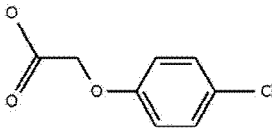


REA001056

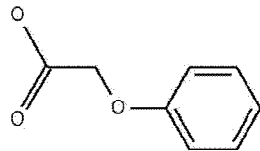


REA001058

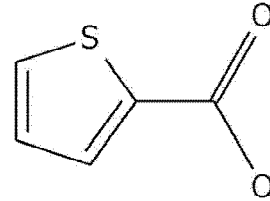
10



REA001061

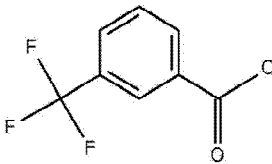


REA001062

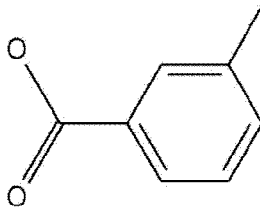


REA001069

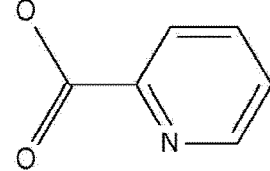
20



REA001070



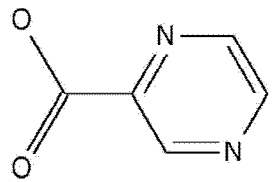
REA001071



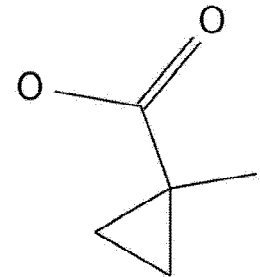
REA001072

25

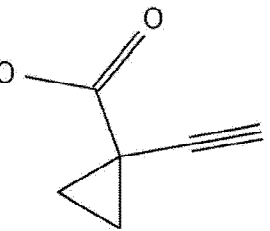
30



REA001085



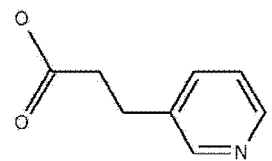
REA001090



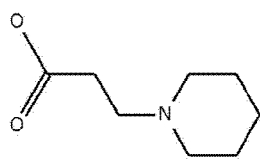
REA001093

35

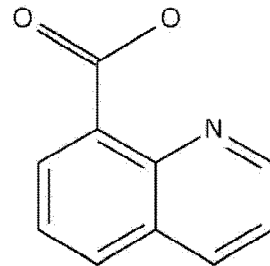
40



REA001094



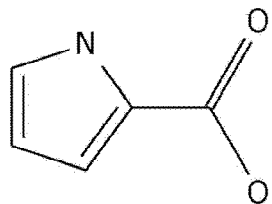
REA001095



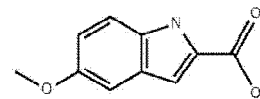
REA001097

45

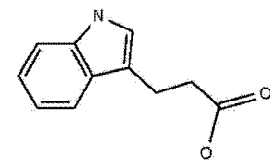
50



REA001100



REA001101



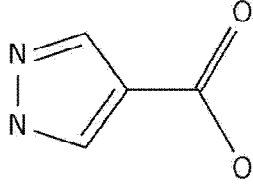
REA001466

55

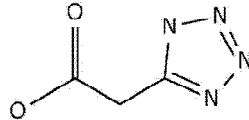
60

65

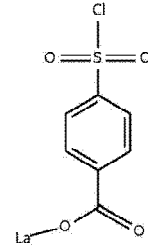
5



REA001475



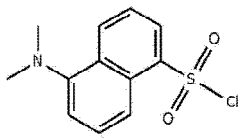
REA001508



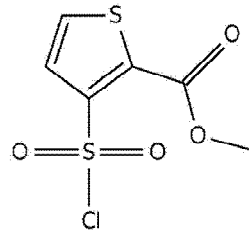
REA001646

10

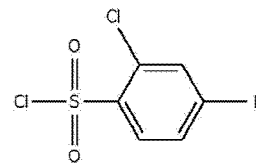
15



REA001966



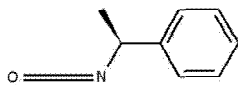
REA001969



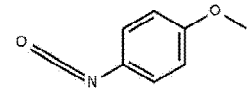
REA001970

20

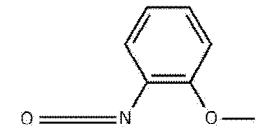
25



REA001973



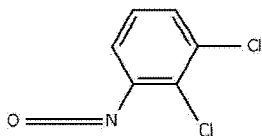
REA001978



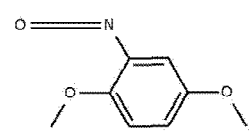
REA001986

30

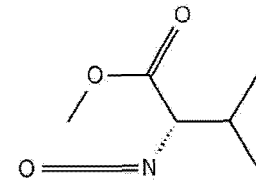
35



REA001989



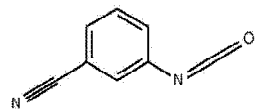
REA002000



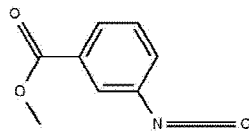
REA002003

40

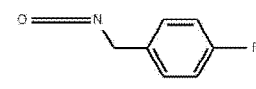
45



REA002004



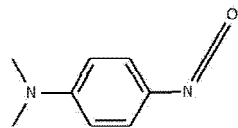
REA002009



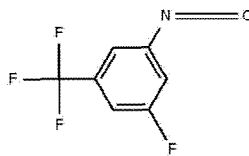
REA002016

50

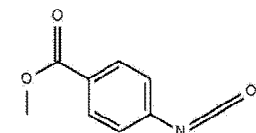
55



REA002019



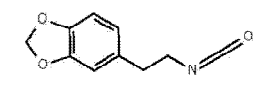
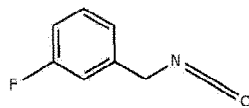
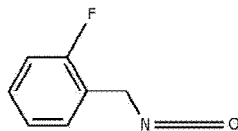
REA002020



REA002027

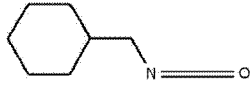
60

65

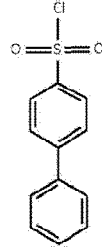


5

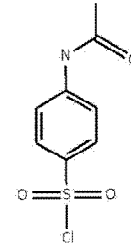
REA002036



REA002038

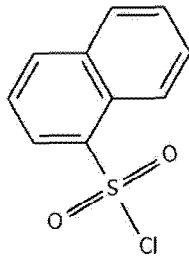


REA002042

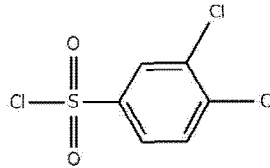


10

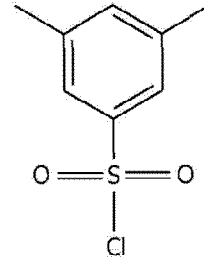
REA002046



REA002050



REA002065

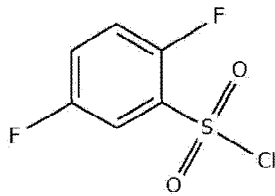


15

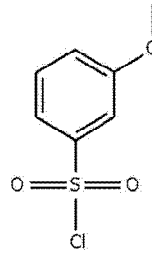
20

25

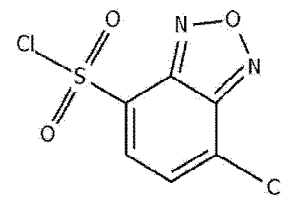
REA002067



REA002075



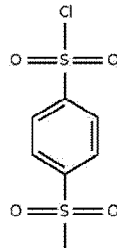
REA002076



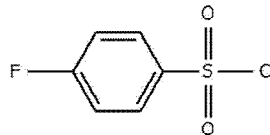
30

35

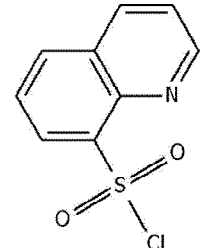
REA002077



REA002086



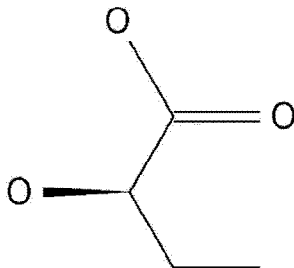
REA002088



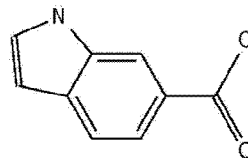
40

45

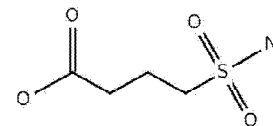
REA002259



REA002260



REA002262



50

55

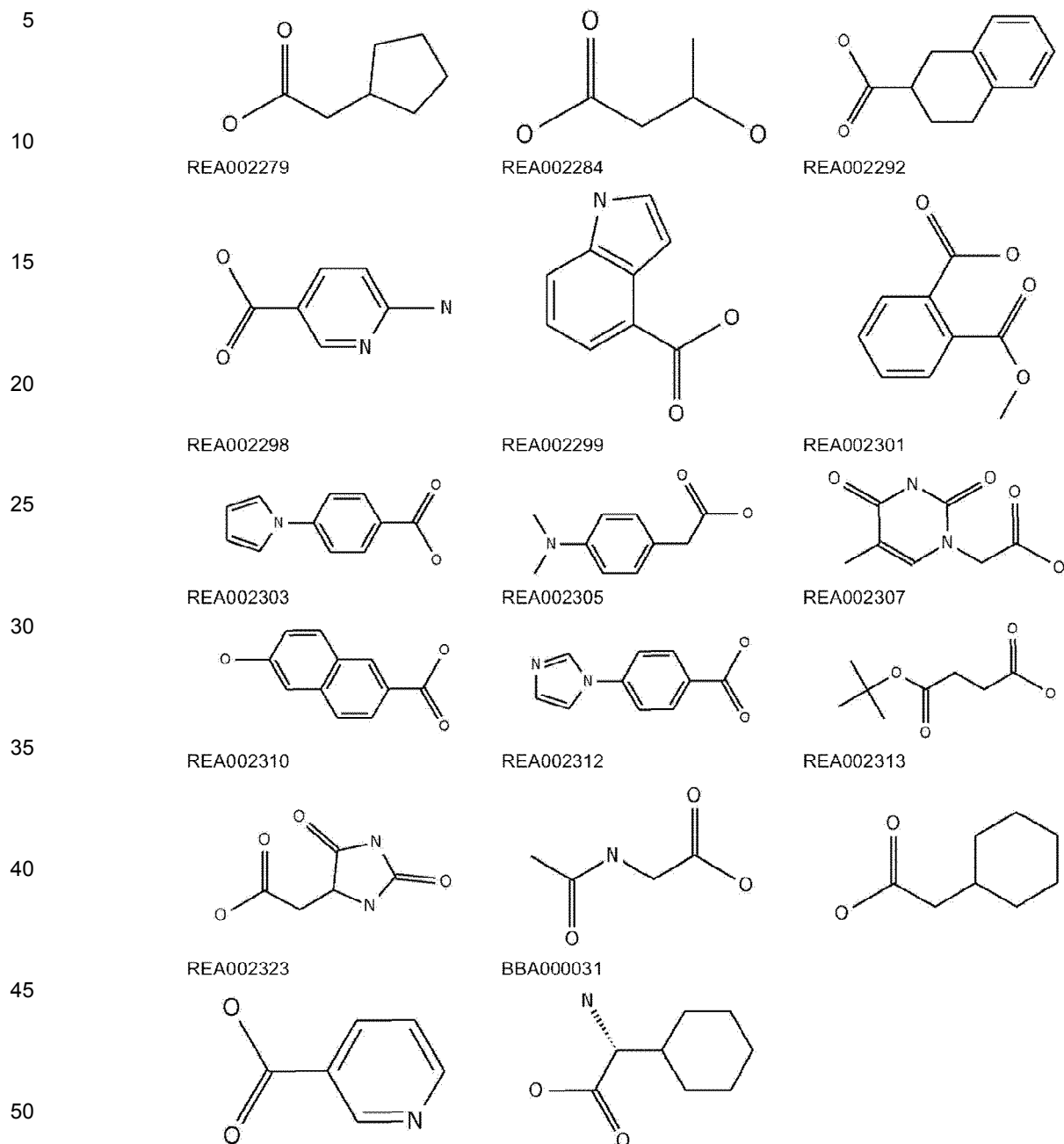
REA002264

REA002275

REA002276

60

65



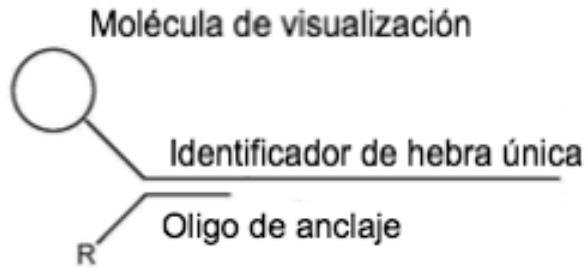
55 **Ejemplo 3: Complejos bifuncionales que contienen una o más moléculas de visualización y uno o más identificadores**

60 **[0914]** Una biblioteca se sintetiza como se describe en el ejemplo 2. En un paso donde los complejos bifuncionales que contienen una molécula de visualización (D) se purifican y tienen oligonucleótidos individuales identificadores trenzados, un oligo de anclaje que contiene una molécula de presentación (R) se hibrida con los oligos identificadores de hebra única:

a)

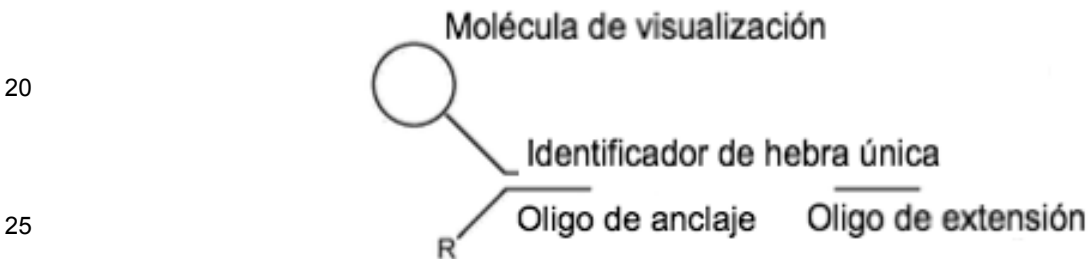
65

5



10

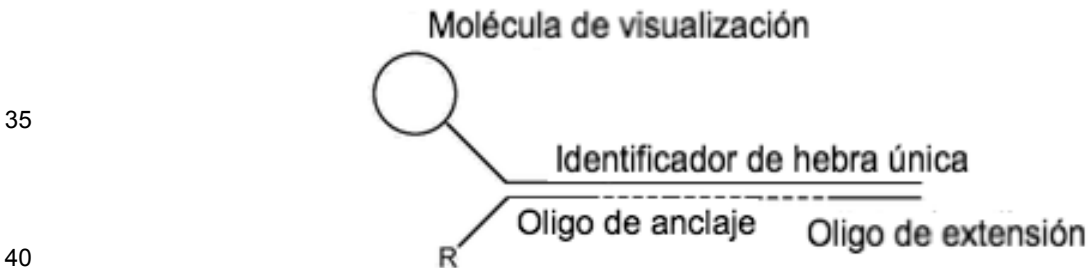
15 b)



20

25

30 c)



35

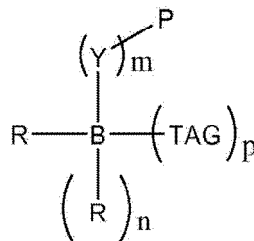
40

[0915] A continuación, un oligo de extensión (b) se hibrida con el oligo identificador de hebra única de los complejos bifuncionales. El oligo de extensión se extiende entonces con una enzima que no desplaza ni degrada el oligo de anclaje. La biblioteca se utiliza entonces para la selección. Mediante el uso de oligos de anclaje con diferentes moléculas de visualización (R), es posible modular la afinidad media de la biblioteca.

45

[0916] Alternativamente, el siguiente oligo de visualización se utiliza durante la síntesis de biblioteca:

50



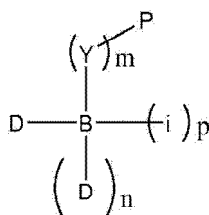
55

60

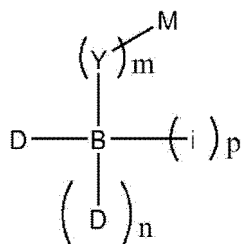
[0917] El oligo de visualización contiene uno o más (n) de los sitios de reacción química (R), uno o más enlazadores ramificación (B), uno o más sitio (m) de reacción química (s) (Y) protegidos por un grupo de protección (P). Mediante el uso de este oligo de visualización una biblioteca de complejos bifuncionales se sintetiza como se describe en el ejemplo 2. Los complejos bifuncionales resultantes contienen una o más moléculas de visualización

65

(D) y uno o más (p) identificadores (i):



[0918] A continuación se elimina el grupo de protección (P) permitiendo que una molécula (M) se enlace a Y:



[0919] Por lo tanto, las propiedades de los complejos bifuncionales, tales como la afinidad por un sitio objetivo o diana, etc. solubilidad pueden modularse mediante la unión al sitio de reacción química (Y) una o más moléculas (M) que confieren la propiedad deseada en el complejo bifuncional.

Ejemplo 4: Síntesis y selección de afinidad de una codificación de biblioteca en el orden de 65.000 compuestos con andamio que emplean enfriamiento rápido de los reactivos.

[0920] Una biblioteca del orden de 65.000 de ADN marcada con moléculas pequeñas se sintetiza usando los bloques de construcción (reactivos) y las etiquetas descritas en el ejemplo 2.

[0921] 900 pmol de oligo de visualización se añada a cada uno de 16 pocillos. En cada pocillo, el oligo de visualización lleva un bloque de construcción específico (posicionar un bloque de construcción).

Ligadura de etiquetas A

[0922] 10 μL de tampón (120 mM HEPES pH 7,8, 40 mM MgCl_2 , 40 mM DTT y 4 mM ATP) se añade a cada pocillo. 500 pmol A-codones de doble cadena (por ejemplo, la combinación A-0001 y Ax-0001) también se añade (Véase tabla 4.4a para las etiquetas y los correspondientes bloques de construcción (reactivos)). A continuación, el recocido se llevó a cabo por una rampa 80°C a 20° en una máquina de PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). En un pocillo 50 pmol de doble cadena 5'-fosfato 32 marcado se añade codón A. 1 μL de T4 ADN ligasa (20 U/ μL) se añade a cada pocillo. Las muestras se incuban a continuación en una máquina PCR con el siguiente perfil de temperatura: 25°C durante 10 min, 45°C durante 10 min, y 25°C durante 10 min. La ligasa se inactiva por las muestras de incubación a 68°C durante 10 min. 25 μL de agua a continuación se añade a cada muestra. Para permitir la verificación de la eficiencia del siguiente paso de desfosforilación, un codón de "Dummy A" etiquetado 5'-de fósforo-32 se añade a una muestra. Se añade entonces una fosfatasa termoestable a cada muestra y las muestras se incuban para eliminar grupos libres 5'-de fosfato. Las muestras se agruparon y se precipitaron usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol como se describe en el ejemplo 2.

Ligadura de etiquetas B

[0923] La muestra se disuelve en agua y se distribuye por igual a 16 pocillos. Se añadieron a cada pocillo 750 pmol etiquetas B de doble cadena y la ligadura y la desfosforilación se lleva a cabo como se describe para la ligación de las etiquetas A. Después de la ligación y la inactivación de la enzima, las muestras se liofilizaron.

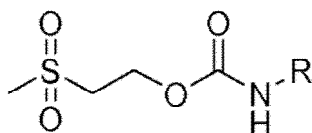
Carga de bloques de construcción de posición B (reactivos)

[0924] Cada muestra se disuelve 5 μL 200 mM tampón Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-Borato pH 10,0 de acuerdo con las condiciones de reacción previamente identificadas. A cada pocillo se añade 4 μL de solución de un bloque de construcción (100 mM en sulfóxido de dimetilo). Para cada pocillo 0,72 μL 0,5 M solución DMT-MM en agua se mezcla con 0,28 μL 200 mM tampón Na-fosfato pH8 y se añadió al pocillo. Los

pocillos se incuban a continuación a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). A continuación, un reactivo de extinción apropiado, por ejemplo, piperidina, se añade a cada muestra para asegurar que todas las especies reactivas se hacen no reactivas. Las muestras se agruparon y se precipitaron usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavaron con etanol frío al 70%.

Desprotección mseg

[0925] Las aminas primarias de bloques de construcción de posición B (reactivos) están protegidas por grupos mseg:



Esquema 4.1 Grupo de protección Mseg (2-(metilo sulfonilo) etilo carbamato) utilizado para protección de aminas primarias.

[0926] grupos de protección mseg se eliminan disolviendo el material en 25 μ L 0,1 M de tampón de borato de sodio a pH = 10 e incubando a 40°C durante 3 horas. A continuación, el material se liofilizó y se disolvió en 85 μ L H₂O.

Ligadura de etiquetas C

[0927] En cada pocillo, ligadura de etiquetas C de doble cadena se realizaron como se describe para etiquetas A y B.

Carga de bloques de construcción de posición C (reactivos)

[0928] Las muestras para someterse a adición de isocianato se volvieron a disolver en 8 μ L de tampón (100 mM borato de sodio y 100 mM de fosfato sódico pH 8,0) 1 μ L de un bloque de construcción específico (300 mM en CH₃CN) se añaden a cada pocillo y se incuban a 50°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient).

[0929] Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 μ L de 100 mM de tampón borato de sodio pH 9. A continuación, 2 μ L de bloque de construcción específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió entonces a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR.

[0930] Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5 μ L 200 mM tampón Na-fosfato pH 8,0 o 100 mM de Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-Borato pH 10,0. Entonces, 4 μ L de bloque de construcción específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. A continuación, 1 μ L de mezcla de DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM tampón Na-fosfato pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR.

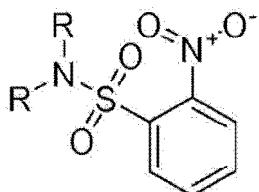
[0931] A continuación, un reactivo de extinción apropiado, por ejemplo piperidina, se añade a cada muestra para asegurar que todas las especies reactivas se muestran no reactivas. Las muestras se agruparon y se precipitaron usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavaron con etanol frío al 70%

Desfosforilación

[0932] La desfosforilación se lleva a cabo como se describe para etiquetas A. La muestra se precipitó a continuación, utilizando 0,05 volúmenes de M NaCl₅ y 50% de isopropanol y se lavó con etanol frío al 70%.

Eliminación del grupo de protección Ns

[0933] Las aminas secundarias de bloques de construcción de posición B (reactivos) se protegen utilizando Ns:



Esquema 4.2 Protección de grupo Ns (2-Nitro-bencenosulfonilo) utilizado para protección de aminas secundarias.

5 [0934] Para eliminar el grupo de protección Ns, el material se aplica a DEAE (que había sido lavado 2 veces con 10 mM. AcOH Ac.), entonces el material sobre DEAE se lava con agua seguido de lavado con dimetilformamida. Entonces se incuba el material sobre DEAE en una solución de 0,5 M de mercaptoetanol y 0,25 M DIPEA en dimetilformamida y se incubó durante 24 horas a 25°C en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. A continuación, el material sobre DEAE se lava con 0,3 M de AcOH en DMF, a continuación, dos veces con DMF y después con agua. El material desprotegido Ns se libera entonces de DEAE mediante la adición de 70µl de solución de liberación (1,5 M NaCl) y la incubación a 25°C durante 10 minutos en un termoagitador Eppendorph a 600 rpm. Se añade agua al material a una concentración final de NaCl de 0,5 M. A continuación, el material se precipitó añadiendo un volumen de isopropanol como se describe.

Ligadura de etiquetas D

15 [0935] Etiquetas D se ligan como se describe para etiquetas A-B-, y C. Entonces las muestras se purificaron usando filtración en gel tal como se describe y se liofiliza.

Carga de bloques de construcción de posición D (reactivos)

20 [0936] Las muestras para someterse a adición de isocianato se redisolvieron en 8 µl de tampón (100 mM borato de sodio y 100 mM de fosfato sódico pH 8,0) 1 µL de un bloque de construcción específico (300 mM en CH₃CN) se añadió a cada pocillo y se incubó a 50°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). A continuación, 40µl de agua se añadió a cada muestra.

25 [0937] Las muestras para someterse a sulfonilación se disolvieron en 8 µl de tampón 100 mM borato de sodio pH 9. 2 µL bloque de construcción específico (100 mM en tetrahidrofurano) se añadió entonces a cada pocillo y se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 40µl de agua se añadió a cada muestra.

30 [0938] Las muestras para someterse a acilación se disolvieron en 5µl 200 mM tampón Na-fosfato a pH 8,0 o 100 mM de Na-borato pH 9,0 o 100 mM Na-Borato pH 10,0. Entonces, 4µl bloque de construcción específico (100 mM en dimetilsulfóxido) se añadió a cada pocillo. entonces 1µl mezcla DMT-MM (0,36 M DMT-MM en agua y 56 mM tampón Na-fosfato pH 8) se mezcló en cada pocillo y la muestra se incubó a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR. A continuación, 40µl de agua se añadió a cada muestra.

35 [0939] Las muestras para someterse a aminación reductora se disolvieron en 15 µL 200 mM tampón de NaOAc pH 5,0 5 µl BB específico se añadió a cada pocillo (200 mM en DMSO) y se incubó a 30°C durante 1 h. A continuación, 5µl de NaCNBH₃ recién preparada 140 mM (REA000025; 8,8 mg/ml) en tampón de NaOAc a pH 5,0 se añadió a cada pocillo y las muestras se incubaron a 30°C durante 16 horas en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). A continuación, 25µl de agua se añadió a cada muestra.

40 [0940] Las muestras para experimentar sustitución aromática nucleófila se disolvieron en 12µl 100 mM de tampón de borato pH 9. A continuación, 12 µL BB específico se añadió a cada pocillo (100 mM en DMSO) y todos los pocillos se incubaron durante 16 horas a 90°C en una máquina PCR (Eppendorf Mastercycler Gradient). A continuación, 40µl de agua se añadió a cada muestra.

45 [0941] A continuación, un reactivo de extinción apropiado, por ejemplo piperidina, se añade a cada muestra para asegurar que todas las especies reactivas se muestran no reactiva. Las muestras se agruparon y se precipitaron usando 0,05 volúmenes de 5 M NaCl y 50% de isopropanol y se lavaron con etanol frío al 70%

50 Desprotección de Fmoc

[0942] Las muestras se volvieron a disolver en agua y se ajustaron a 6% de piperidina. Las muestras se incuban a 25°C durante 30 minutos para eliminar los grupos de protección Fmoc. Las muestras se precipitaron entonces de nuevo utilizando isopropanol.

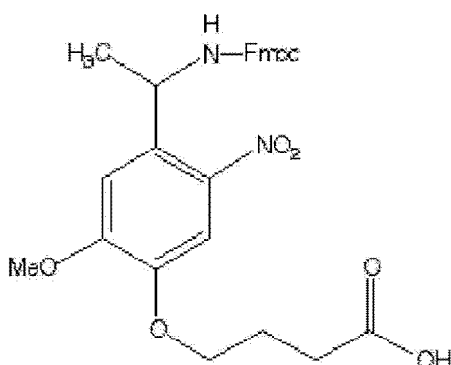
55 [0943] El material combinado se redisuelve en agua y se ajustó con tampón de electroforesis de carga de gel de poliacrilamida. El material se somete a electroforesis y se purifica mediante el aislamiento del material correspondiente a complejos bifuncionales con 4 etiquetas. Los complejos bifuncionales de cadena sencilla se eluyeron del gel, se precipitaron usando isopropanol como se ha descrito, y se purificaron por filtración en gel como se describe.

[0944] La extensión del cebador y la selección de afinidad es la realizaron como se describe para los ejemplos 1 y 2.

65 **Ejemplo 5: Síntesis de complejos bifuncionales que contienen un enlazador escindible y la liberación de moléculas de presentación**

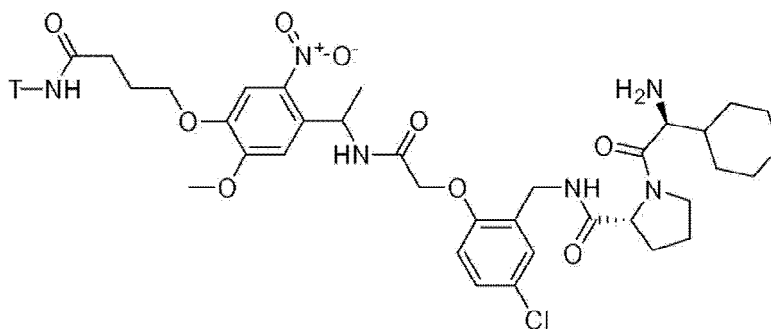
[0945] Complejos bifuncionales se sintetizan a partir de un complejo bifuncional inicial que contiene un sitio de reacción química ligada con un enlazador escindible a una etiqueta. Si complejos bifuncionales se sintetizan de una manera de síntesis paralela no es necesario añadir etiquetas que codifican los bloques de construcción (reactivos) que se agregan en el sitio de reacción química. Si complejos bifuncionales se sintetizan por un método de división y mezcla, las etiquetas que codifican los diferentes bloques de construcción (reactivos) pueden añadirse durante la síntesis como se describe en los ejemplos 1 y 2. De acuerdo con una síntesis de reserva escindida, los complejos bifuncionales pueden entonces ser ordenados mediante el empleo de oligos de captura que se hibridan a los codones específicos en los oligonucleótidos identificadores de los complejos bifuncionales.

[0946] Después de la síntesis y purificación, el enlazador escindible se escinde utilizando condiciones apropiadas tales como electrirradiación magnética, enzimas etc. Por ejemplo, un enlazador escindible, tales como:

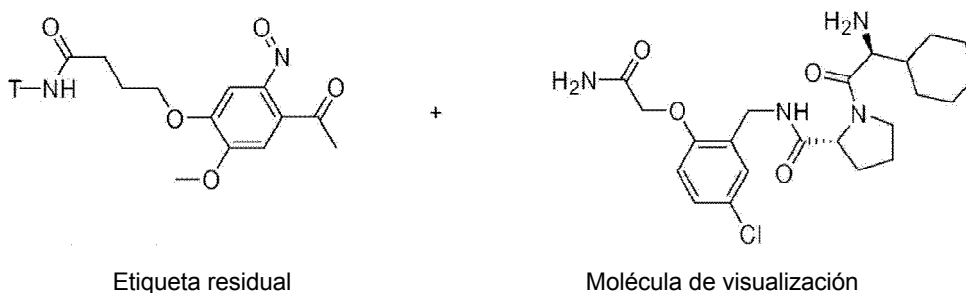


se puede escindir usando radiación ultravioleta. La molécula pequeña liberada entonces se puede utilizar en un ensayo para determinar una propiedad de la molécula de presentación.

[0947] El complejo bifuncional que contiene una etiqueta de ADN (T):



se sintetizó empleando las reacciones químicas (de acilación y desprotección Fmoc) como se describe en el ejemplo 2. El complejo bifuncional se expuso a la radiación ultravioleta (lámpara Omnilux E40, Steinigke Showtechnic Alemania) durante 120 segundos para liberar la molécula de presentación:



[0948] Para determinar el K_i de la molécula de presentación lanzado contra la proteasa trombina, se diluyó alfa-

trombina humana (Heamatologic Technologies Inc.) en tampón (0,015 unidades/ μ l) y se añadió la molécula de presentación liberada. Después de 5 minutos de incubación a 22°C un sustrato cromogénico (Chromogenix número de catálogo S-2238) se añadió y el volumen de negocios máximo (V_{max}) de la enzima se determinó mediante la medición del cambio en la absorbancia a 405 nm usando un lector de Versamax (Molecular Devices). Esto se repitió para diferentes concentraciones de la molécula de presentación liberada y diferentes concentraciones de sustrato. Los valores de V_{max} obtenidos fueron luego ajustados utilizando regresión no lineal implementada en el software Prism (GraphPad) para obtener el K_i de la molécula de presentación. Se obtuvo un valor de K_i de 5,2 nM (95% intervalo de confianza: 0-13 nM).

Ejemplo 6. Síntesis y selección de afinidad de una codificación de biblioteca en el orden de 1.100.000.000 compuestos

[0949] El primer conjunto de bloques de construcción (reactivos) se cargó en un oligo de visualización (véase la Figura 1.2).

[0950] Los procedimientos generales descritos se utilizaron en el siguiente orden:

Bloques de construcción de posición A (reactivos) y etiquetas A: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

80 se utilizaron bloques de construcción de posición A (reactivos). El bloque de construcción era trifuncional con un grupo reactivo libre -COOH, amina protegida con Ns y una amina protegida con Mseg.

Bloques de construcción de posición B (reactivos) y etiquetas B: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

192 se utilizaron bloques de construcción de posición B (reactivos)

Bloques de construcción de posición C (reactivos) y etiquetas C: (R1/R2/R3)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D2-V2-P3-V2-S1-V1

88 bloques de construcción de isocianato (reactivos) se utilizaron
96 bloques de construcción de sulfonilo (reactivos) se utilizaron
200 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

Bloques de construcción de posición D (reactivos) y etiquetas D: (R1/R3/R4/R5)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-P3-V2-D1-V2

88 bloques de construcción de aldehído (reactivos) se utilizaron
16 bloques de construcción de sulfonilo (reactivos) se utilizaron
24 bloques de construcción de heteroaromáticos halógenoados (reactivos) se utilizaron
64 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

Ejemplo 7: Cribado de una biblioteca usando elución no específica

[0951] Renina biotinilada fue utilizada como la diana.

[0952] Una fracción de los complejos bifuncionales obtenidos se liofilizó y se disolvió en 5 μ l de diana de tampón (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM fosfato de sodio, 0,1% de Tween-20, 0,1% BSA). 50 μ l de suspensión de sefarosa de estreptavidina (Amersham Biosciences) se lava en 4x 100 μ L de tampón de objetivo y se resuspendió en 50 μ L de tampón de destino. Después, se añadió diana biotinilada a la suspensión de sefarosa de estreptavidina y la suspensión se incubó a 15°C con agitación (1400 rpm) durante 30 minutos y posteriormente se lavaron 4 veces con 100 μ l de tampón de destino. Una punta de barrera 10XL (AH diagnostics, Dinamarca) se prepararon empujando el filtro de la boquilla aprox. 5 mm hacia el extremo de la punta. La punta se colocó en una punta de pipeta de 1 ml. La sefarosa de estreptavidina cargada por diana se aplicó a la punta y se lavó 3 veces con 100 μ l de tampón diana mediante la aplicación de vacío al extremo inferior de la punta. La biblioteca se aplicó a la columna y se deja en remojo. A continuación, la columna se lavó 5 veces con 100 μ l de tampón de destino. Complejos bifuncionales se eluyeron mediante la aplicación de 50 μ l 1% de SDS en H₂O precalentadas a 60°C durante 10 min seguido de centrifugación de la columna (1000 rcf durante 30 segundos). 25 μ l PBS adicional se aplicó a la columna y se centrifugó. El material eluido se re-aplica a una columna fresca. Este ciclo se repitió 4 veces. Una muestra de 10 μ l se utilizó de material eluido PCR utilizando cebadores directo e inverso 5'-CAAGTCACCAAGAATTCATG (SEQ ID NO: 1) y 5'-TCTGGTGGTCTACGTGCTCT (SEQ ID NO: 97) El producto de PCR fue clonado y secuenciado utilizando métodos estándar.

Ejemplo 8. Síntesis y selección de afinidad de una codificación de biblioteca en el orden de compuestos 3.5e6 basados en un andamio de triazina

[0953] Los procedimientos generales descritos se utilizaron en el siguiente orden:

Bloques de construcción de posición A (reactivos) y etiquetas A: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

5 96 se utilizaron bloques de construcción de posición A (reactivos). Los bloques de construcción (reactivos) eran bifuncionales con un grupo reactivo libre de COOH, amina protegida por Fmoc

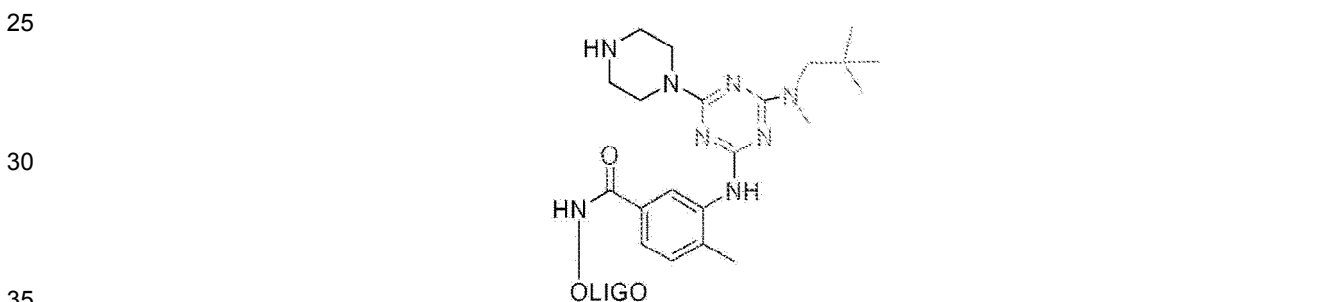
10 El material en todos los pocillos se volvió a disolver en 10 µl de tampón (100 mM Na-carbonato pH 9,3). 10µl de 1,3,5-tricloro 2,4,6-triazina disuelto a 200 mM en acetona se añadió a cada pocillo y se incubó durante a 4°C durante 1 hora

Bloques de construcción de posición B (reactivos) y etiquetas B: P1-R5-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

15 192 se utilizaron bloques de construcción de posición B (reactivos) (aminas). En la etapa R5 del material en cada pocillo se volvió a disolver en 10µl 100 mM Na-carbonato de pH 9,3 o 10 µL 100 mM Na-fosfato pH 8 y 10 µl solución de bloque de construcción (200 mM en acetona) se añadió y se incubó a 4°C o 25°C durante 1 hora o a 30°C durante 16 horas.

Bloques de construcción de posición C (reactivos) y etiquetas C: R5-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D2-V2-P3-V2

20 192 se utilizaron bloques de construcción de posición C (reactivos) (aminas). En la etapa R5 del material en cada pocillo se volvió a disolver en 10µl 100 mM Na-borato de pH 9,5 y 10 µl bloques de construcción (reactivos) (200 mM en DMSO) se añadieron y se incubaron a 90°C durante 16 horas.



[0954] Ejemplo de una estructura generada por este método.

[0955] Etiquetas de posición D: P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-P3-V2

40 No se añadieron bloques de construcción (reactivos) en este paso. Las etiquetas D se ligaron para diversificar los complejos bifuncionales tales que varias combinaciones de codones corresponden a la misma molécula. 192 Se utilizaron etiquetas D diferentes.

45 [0956] La biblioteca se rastreó en quinasa p38 usando elución no específica y la elución específica usando un ligando de p38. Los identificadores se amplificaron y se sometieron a secuenciación ultra alta. Los ligandos basados en la información deducida a partir de las secuencias identificadoras se resintetizan y se ensayaron en un ensayo de quinasa p38. Se identificaron 15 ligandos con valores de CI50 nanomolares.

50 **Ejemplo 9. Síntesis y selección de afinidad de una segunda biblioteca diseñada basándose en los resultados obtenidos por síntesis y selección de afinidad de una primera biblioteca.**

[0957] Una codificación de biblioteca en el orden de las moléculas 110.000.000.000 se sintetizó usando el método descrito en el ejemplo 6. Brevemente,

55 [0958] El primer conjunto de bloques de construcción (reactivos) se cargaron en un oligo de la visualización (véase la Figura 1.2).

[0959] Los procedimientos generales descritos se utilizaron en el siguiente orden:

Bloques de construcción de posición A (reactivos) y etiquetas A: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

65 576 se utilizaron bloques de construcción de posición A (reactivos). El bloque de construcción era trifuncional con un grupo de reactivo libre -COOH, amina protegida con Ns y una amina protegida con Mseg.

Bloques de construcción de posición B (reactivos) y etiquetas B: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

576: bloques de construcción de posición B (reactivos) se utilizaron

Bloques de construcción de posición C (reactivos) y etiquetas C: (R1/R2/R3)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D2-V2-P3-V2-S1-V1

96 bloques de construcción de isocianato (reactivos) se utilizaron

96 bloques de construcción de sulfonoilo (reactivos) se utilizaron

384 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

Bloques de construcción de posición D (reactivos) y etiquetas D: (R1/R3/R4/R5)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-P3-V2-D1-V2

96 bloques de construcción de aldehído (reactivos) se utilizaron

96 bloques de construcción de sulfonoilo (reactivos) se utilizaron

96 bloques de construcción heteroaromáticos halógenoados se utilizaron

96 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

96 bloques de construcción de isocianato (reactivos) se utilizaron

[0960] La biblioteca se rastreó usando elución no específica (ejemplo 7), los identificadores se amplificaron y se analizaron por secuenciación de rendimiento ultra alta. La secuenciación reveló que los identificadores que contienen las siguientes combinaciones de etiqueta se habían enriquecido:

A523-B201-C341-D234

A523-B201-C341-D234

A523-B156-C341-D234

A523-B156-C341-D142

A523-B201-C341-D142

[0961] (Etiquetas A001-A576, B001-B576, C001-C576, y D001-576 se utilizaron para la síntesis de la biblioteca en las posiciones A, B, C, y D, respectivamente).

[0962] Los ligandos correspondientes a dichos identificadores enriquecidos se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5. La afinidad no se pudo determinar en un ensayo de afinidad que indica que los ligandos tenían afinidades inferiores a 10 μm en el ensayo.

[0963] Sin embargo, una segunda biblioteca se sintetizó incluyendo los reactivos que corresponden a las etiquetas en los identificadores enriquecidos. Además, los reactivos que eran análogos en estructura o función a dichos reactivos también se utilizaron para sintetizar la segunda biblioteca.

[0964] La segunda biblioteca codificada en el orden de las moléculas 110.000.000.000 y se sintetizó usando el método descrito en el ejemplo 6. Brevemente,

[0965] El primer conjunto de bloques de construcción (reactivos) se cargaron en un oligo de la visualización (véase la Figura 1.2).

[0966] Los procedimientos generales descritos se utilizaron en el siguiente orden:

Bloques de construcción de posición A (reactivos) y etiquetas A: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

576 bloques de construcción de posición A (reactivos) se utilizaron. El bloque de construcción era trifuncional con un grupo libre -COOH reactivo, amina protegida con Ns y una amina protegida con Mseg.

Bloques de construcción de posición B (reactivos) y etiquetas B: R1-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D1-V2-P3-V2-S1-V1

576 bloques de construcción de posición B (reactivos) se utilizaron

Bloques de construcción de posición C (reactivos) y etiquetas C: (R1/R2/R3)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-D2-V2-P3-V2-S1-V1

96 bloques de construcción de isocianato (reactivos) se utilizaron

192 bloques de construcción de sulfonoilo (reactivos) se utilizaron

192 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

Bloques de construcción de posición D (reactivos) y etiquetas D: (R1/R3/R4/R5)-P1-QC1-V1-T1-QC3-M1-V2-P3-V2-D1-V2

5

96 bloques de construcción de aldehído (reactivos) se utilizaron
 96 bloques de construcción de sulfonilo (reactivos) se utilizaron
 192 bloques de construcción halógenoados heteroaromáticos se utilizaron
 96 bloques de construcción de acilación (reactivos) se utilizaron

10

[0967] La biblioteca se rastreó usando elución no específica (ejemplo 7), los identificadores se amplificaron y se analizaron por secuenciación de rendimiento ultra alto. La secuenciación reveló que los identificadores que contienen las siguientes combinaciones de etiqueta se habían enriquecido:

15

A543-B203-C131-D236
 A543-B203-C131-D236
 A543-B158-C131-D236
 A543-B158-C131-D122
 A543-B203-C131-D122

20

[0968] Los ligandos correspondientes a dichos identificadores enriquecidos se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 5. Se determinó que la afinidad de los ligandos estaba en el intervalo de 1 nM a 10 μ M.

25

LISTADO DE SECUENCIAS

[0969]

30

<120> Nuevolution A/S

<120> Métodos de codificación enzimática para síntesis eficiente de bibliotecas grandes

35

<130> P1106DK00

<140> PCT/DK2006/000685
 <141> 2006-12-01

40

<160> 540

<170> PatentIn versión 3.4

45

<210> 1
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 1
 caagtcacca agaattcatg 20

55

<210> 2
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 2
 aaggaacatc atcatggat 19

65

<210> 3

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (1)..(1)
 <223> Conjugado a 5'-Amino-modificador 5 (Glen Research nº de catálogo 10-1905), Nombre adecuado 2-[2-(4-Monometoxitritilo)aminoetoxi]ethyl-(2-cianoetilo)-N,N-diisopropilo)-fosforamidito.

<400> 3
 15 tcaaggaagt aggtcacgta 20

<210> 4
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Conjugado a Biotion-c-6-.

30 <400> 4
 tacgtgacct acttccttga 20

<210> 5
 35 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Primera secuencia

<220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 45 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

55 <400> 5
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn cctaggacca 30

<210> 6
 60 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 65 <223> Primera secuencia

<220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 5 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 10 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 6
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gtgtcactta 30

 15 <210> 7
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 25 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 30 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 7
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gtgcacgtgt 30
 35
 <210> 8
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 45 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 50 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 8
 55 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gaattctact ctctcaagg tgatccatga tgatgttct 60

 t 61

 <210> 9
 60 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Primera secuencia

<220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 5 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 10 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 9
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn catgaattct tgggacttg 40

 15 <210> 10
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 25 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 10
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn tggcctagg 30
 35
 <210> 11
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 45 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 11
 55 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn taagtgcac 30

 <210> 12
 <211> 30
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 65 <220>

ES 2 651 424 T3

<221> variación
<222> (1)..(20)
<223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

5 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> n es a, c, g, o t

10 <400> 12
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn acacgtgcac 30

<210> 13
<211> 30

15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Contiene un 5' fosfato.

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Contiene un 5' fosfato.

30 <400> 13
tgtgtccat gatgcttct cctaggacca 30

<210> 14
<211> 30

35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Contiene un 5' fosfato.

50 <400> 14
caactgatc tccagtcgtc cctaggacca 30

<210> 15
<211> 30

55 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

60 <220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Contiene un 5' fosfato.

65

<400> 15
 ctagtggctg aagttgcaca gtgtcactta 30

5 <210> 16
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

<400> 16
 cctacgtctt catggacctt gtgtcactta 30

20 <210> 17
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Primera secuencia

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

35 <400> 17
 ttcgtccatg cacatgatct gtgcacgtgt

40 <210> 18
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

50 <400> 18
 cagttcctcc aagcagtagg gtgcacgtgt 30

55 <210> 19
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

ES 2 651 424 T3

gttcatcgtc ttctaggtgc gaattctact ctccctcaagg tgatccatga tgatgttcct 60
 5 t 61

<210> 20
 <211> 61
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

20 <400> 20

tgaggttcga ggttgacgat gaattctact ctccctcaagg tgatccatga tgatgttcct 60
 25 + 61

<210> 21
 <211> 40
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 21
 aggaagcatc atggacaaca catgaattct tgggacttg 40

<210> 22
 <211> 40
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 22
 gacgactgga gatcaagtg catgaattct tgggacttg 40

50 <210> 23
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 23
 tgtgcaact cgaccactag tggctcctagg 30

60 <210> 24
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 24
 5 aaggtccatg aagacgtagg tggctctagg 30

 <210> 25
 <211> 30
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 15 <400> 25
 agatcatgtg catggacgaa taagtgcac 30

 <210> 26
 <211> 30
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 25
 <400> 26
 cctactgctt ggaggaactg taagtgcac 30

 <210> 27
 <211> 30
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35
 <400> 27
 gcacctagaa gacgatgaac acacgtgcac 30
 <210> 28
 <211> 30
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 45
 <400> 28
 atcgtcaacc tcgaacctca acacgtgcac 30

 <210> 29
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 55
 <400> 29
 agtgctcaca cgactgctcg 20

 60 <210> 30
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 30
 agctacgaca agactaggat 20
 5
 <210> 31
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 31
 15 cgtccactac catcgacgac 20
 <210> 32
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 32
 ccaacttgta ggtgaggact 20
 <210> 33
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 33
 ctgctgttg actgcttgta 20
 <210> 34
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 34
 ctccaggtc ctcgtagttc 20
 <210> 35
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Primera secuencia
 <400> 35
 aacatgctct aggtgctgc 20
 <210> 36
 <211> 20
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 36
 5 acctgcacct ggatggatcg 20
 <210> 37
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 37
 15 aacgaggcca gacgaagcac 20
 <210> 38
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 38
 ctctctagtc cacaagatgc 20
 <210> 39
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 39
 atctcaagta cgacacatcc 20
 <210> 40
 40 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Primera secuencia
 <400> 40
 ccatcacatc agcaggtaga 20
 <210> 41
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 41
 60 tgtgtgtgc tgaccatcc 20
 <210> 42
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 42
 5 cagacctgtc tccacgtagc 20

 <210> 43
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 43
 15 gcactgtcg atcaagcaga 20

 <210> 44
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 25
 <400> 44
 tggctctgc ttgatggagt 20

 <210> 45
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 35
 <400> 45
 atcgtacaga ctctcacag 20

 <210> 46
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 46
 50 tccaagcacg tctcgactc 20

 <210> 47
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 47
 60 ggtcgaccag atggacact 20

 <210> 48
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 48
 catcatctgt acaggatggt 20
 <210> 49
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15 <400> 49
 ttccaactgc aaggtacagg 20
 <210> 50
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 50
 tagcacctac aagatggagt 20
 <210> 51
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 51
 ctcgacacca ggtccagaag 20
 <210> 52
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 52
 ggtcatctga gcaacgttgt 20
 <210> 53
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 55 <400> 53
 cacaagctag gtacatggac 20
 <210> 54
 <211> 20
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 54
 tgcagcagct tgctcgact 20

<210> 55
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 55
 gtccatgtcc aagcatgaag 20

<210> 56
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 56
 tccatctcta ggtgcacac 20

<210> 57
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 57
 atgctacacc actgctgtgc 20

40 <210> 58
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 58
 caacatggag agtgaacat 20

50 <210> 59
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

60 <400> 59
 actccatcca cttcacagag 20

<210> 60
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 60
 ctccagacta cctgtggacg 20

<210> 61
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 61
 cgagcaagac atgagcactc 20

<210> 62
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 62
 cctcgtcctg atgttgcac 20

<210> 63
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 63
 40 tcagaacctt gcacttgacg 20

<210> 64
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 64
 50 ggaacatgct ggaagaccag 20
 <210> 65
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 65
 60 tacagactga gcttcactg 20

<210> 66
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 66
 tcctgatggt gtaccacctt 20

<210> 67
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 67
 aagcagctct gtcgagcaat 20

<210> 68
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 68
 atcaaccaag gacatctctg 20

<210> 69
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 69
 cctttaggt cgtagtgcatt 20
 40 <210> 70
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 70
 accttcacga tcagagctat 20
 50 <210> 71
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 71
 gatgttgagg acgtagtgtg 20
 60 <210> 72
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 72
 cttcgtcgaa gactgagtca 20

<210> 73
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 73
 acgactgtcg tacgagacgt 20

<210> 74
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 74
 cgatctggt gacgaacagc 20

<210> 75
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 75
 40 ccacgatctt gactgtacgg 20

<210> 76
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 76
 50 cactgagcag cttctccat 20

<210> 77
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

60 <400> 77
 ctcttggtc ctaggagaca 20

<210> 78
 <211> 20
 65

ES 2 651 424 T3

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Primera secuencia

<400> 78
gtcaggacaa ctcagtgcag 20

10 <210> 79
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Primera secuencia

<400> 79
cgtgctacca cactcacaat 20

20 <210> 80
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Primera secuencia

<400> 80
tcacatgacc agcacgtgcg 20

30 <210> 81
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Primera secuencia

<400> 81
40 cgatcaagct acagaagaag 20
<210> 82
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Primera secuencia

<400> 82
50 tggactctgt cgaaggatca 20

<210> 83
<211> 20
<212> ADN

55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

<400> 83
60 ctgtagcatc cactccatcc 20

<210> 84
<211> 20

65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 84
 gactgtggtg acacctgact 20
 <210> 85
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 85
 gcttcgacag acatcactcg 20
 <210> 86
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 86
 atggacagtg gacactcatt 20
 30 <210> 87
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 87
 40 gcttctctg gttgatggtc 20
 <210> 88
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 88
 50 cgtcgatgga cgtgtcgatt 20
 <210> 89
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 89
 cgtccaacc aacctggag 20
 <210> 90
 65 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 90
 cgaacagaac tagcagctca 20

 10 <210> 91
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 91
 gaagttcctc tggcttaggg 20
 20
 <210> 92
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 92
 30 ggtctagtag catgatcgaa 20

 <210> 93
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 93
 40 ctcttgaa cctgagctta 20

 <210> 94
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 50
 <400> 94
 ttgctcagca tcctgaact 20

 <210> 95
 55 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Primera secuencia

 <400> 95
 tgttctctgt acacgaggag 20

 65 <210> 96

<211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 96
 tctggtggtc tacgtgctct aaggaacatc atcatggatc 40

10 <210> 97
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 97
 20 tctggtggtc tacgtgctct 20

<210> 98
 <211> 30
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

30 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

40 <400> 98
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn cctaggacca 30

<210> 99
 <211> 30
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

50 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

60 <400> 99
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gtgtcactta 30

<210> 100
 65 <211> 30

ES 2 651 424 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 10 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 15 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 100
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gtcacgtgt 30

 20 <210> 101
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 30 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 35 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 101

 40 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn gaattctact ctcctcaagg tgatccatga tgatgttctt 60
 t 61

 45 <210> 102
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 55 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 60 <223> n es a, c, g, o t

 <400> 102
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn catgaattct tgggacttg 40

<210> 103
 <211> 30
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t

 20 <400> 103
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn tggctctagg 30

 <210> 104
 <211> 30
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 30

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.
 35

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t
 40

 <400> 104
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn taagtgcac 30

 <210> 105
 <211> 30
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 50

 <220>
 <221> variación
 <222> (1)..(20)
 <223> La secuencia puede elegirse dependiendo de la proteína diana.
 55

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> n es a, c, g, o t
 60

 <400> 105
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn acacgtgcac 30

 <210> 106
 <211> 30
 65

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Contiene un 5' fosfato.

 <400> 106
 tgtgtccat gatgcttct cctaggacca 30

 15 <210> 107
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

 <400> 107
 caactgatc tccagtcgtc cctaggacca 30
 30
 <210> 108
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

 <400> 108
 45 ctagtggtcg aagttgcaca gtgtcactta 30

 <210> 109
 <211> 30
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.

 60 <400> 109
 cctacgtctt catggacctt gtgtcactta 30

 <210> 110
 <211> 30
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.
 10 <400> 110
 ttcgtccatg cacatgatct gtcacgtgt 30
 <210> 111
 <211> 30
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.
 25 <400> 111
 cagttcctcc aagcagtagg gtcacgtgt 30
 <210> 112
 <211> 61
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 40 <223> Contiene un 5' fosfato
 <400> 112
 45 gttcatcgtc ttctaggtagc gaattctact ctctcaagg tyatccatga tyatgttcct 60
 t 61
 50
 <210> 113
 <211> 61
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Contiene un 5' fosfato.
 65 <400> 113

ES 2 651 424 T3

```

          tgaggttcga ggttgacgat gaattctact ctctcaagg tgatccatga tgatgttcct    60
          t                                                    61
5
    <210> 114
    <211> 40
10  <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Primera secuencia
15
    <400> 114
    aggaagcatc atggacaaca catgaattct tggtgacttg          40

    <210> 115
    <211> 40
20  <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

    <220>
25  <223> Primera secuencia

    <400> 115
    gacgactgga gatcaagtg catgaattct tggtgacttg          40

30  <210> 116
    <211> 30
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

35  <220>
    <223> Primera secuencia

    <400> 116
40  tgtgcaact cgaccactag tggctctagg          30

    <210> 117
    <211> 30
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
45
    <220> _
    <223> Primera secuencia

    <400> 117
50  aaggtcatg aagacgtagg tggctctagg          30
    <210> 118
    <211> 30
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
55
    <220>
    <223> Primera secuencia

    <400> 118
60  agatcatgtg catggacgaa taagtgacac          30

    <210> 119
    <211> 30
    <212> ADN
65  <213> Secuencia artificial

```

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 119
 cctactgctt ggaggaactg taagtgcac 30

<210> 120
 <211> 30
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 120
 gcacctagaa gacgatgaac acacgtgcac 30

<210> 121
 <211> 30
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 121
 atcgtcaacc tcgaacctca acacgtgcac 30

<210> 122
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 122
 40 gtgctactga gatgttcag 20

<210> 123
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 123
 50 gctgatgagt tcgagtcta 20

<210> 124
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 124
 60 ggtagcaaga tggactacg 20

<210> 125
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 125
 ccacgacatc aaccatggtg 20
 <210> 126
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 126
 gatcactgt cgatgaacga 20
 20 <210> 127
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 127
 30 tctacgttca cagatgctcg 20
 <210> 128
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 128
 40 tcatggtctg cactcaggat 20
 <210> 129
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 50 <400> 129
 cctgtaccaa ctggacatcg 20
 <210> 130
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 130
 tgactgtac gagcaggct 20
 <210> 131
 65 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 131
 taggtcagga gtacaacact 20

 10 <210> 132
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 132
 20 ctcggtgtcc aacatcacat 20

 <210> 133
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 133
 30 cacacgatgc tgtagctcta 20

 <210> 134
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 40 <400> 134
 gaactctagg tggaaggaaa 20

 <210> 135
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 50 <400> 135
 tactgcatgt accacatga 20

 <210> 136
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Primera secuencia

 <400> 136
 acaggaagac gtgcatgtac 20

 65 <210> 137

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 137
 tggctcgtt ctcgtcacag 20

10 <210> 138
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 138
 tacagaagca tcgagtagct 20

<210> 139
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

30 <400> 139
 ggtcctctca agatgtggaa 20

<210> 140
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

40 <400> 140
 gtggtagct tgggtcgaa 20

<210> 141
 45 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Primera secuencia

<400> 141
 cgaacctcca gtagcatggt 20

55 <210> 142
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 142
 ctcatccacg aggagcaagt 20

65

<210> 143
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 143
 10 atcatgcaac ctacgagctt 20
 <210> 144
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 20 <400> 144
 ttggaggtac gatccacaca 20
 <210> 145
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 30 <400> 145
 ctgcttcgta ccacaagctc 20
 <210> 146
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Primera secuencia
 <400> 146
 tcaccacttc cagatcgttc 20
 <210> 147
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 147
 55 ctcttcaacc tgagaacaac 20
 <210> 148
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 148
 65 tgtggtggtg ctcgtactgc 20

<210> 149
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <400> 149
 cgttcctctc agaaccagag 20

 <210> 150
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 20
 <400> 150
 tggaagctac catctcgtgc 20

 <210> 151
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Primera secuencia

 <400> 151
 gtggatcgac ctctagcaa 20

 35 <210> 152
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 152
 ccagtgctag gttgctcgac 20
 45
 <210> 153
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 153
 55 caagttcttg cactcgatct 20

 <210> 154
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 65 <400> 154

tactggacga cgtactaggc 20

5 <210> 155
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 155
 cctagacgag cttctggtg 20

15 <210> 156
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 156
 acagtctcat ggtccaagtc 20

25 <210> 157
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 157
 acagcacctc gtgtaggact 20

35 <210> 158
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 158
 actgcaagga tgcatctggc 20

45 <210> 159
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

55 <400> 159
 ccttgacacc aacgtgaagt 20

<210> 160
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65

<400> 160
 aggaaccagc aacgaggta 20

5 <210> 161
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 161
 tactcctcag atcgtacgaa 20

15 <210> 162
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 162
 ttgtctgagg agcttcagga 20

25 <210> 163
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 163
 cgtcgctgac gatcctcaa 20

35 <210> 164
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 164
 caccttgca ggagtacgtt 20

50 <210> 165
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 165
 cagttgtacg aggttcagc 20

60 <210> 166
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 166
 cgtacctctt tctagcaaca 20

5 <210> 167
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 167
 agctccagct tcgaagttga 20

15 <210> 168
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 168
 ctcatccact tgttgacgc 20

25 <210> 169
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 169
 atggatggtc ctacctctc 20

35 <210> 170
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 170
 tgttccagga cgtcctgcac 20

45 <210> 171
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 171
 tacctcgaag gtctggatcg 20

55 <210> 172
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>

65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 172
 5 tgttctagtg gaactcaacg 20
 <210> 173
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 173
 15 agttgaacca tgactctct 20
 <210> 174
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 174
 gaactgatgt gcaagagtct 20
 <210> 175
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 175
 gatggtacca acgacctaca 20
 <210> 176
 40 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Primera secuencia
 <400> 176
 caacacgaca catccaacct 20
 <210> 177
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 177
 60 gatgtgctct gcacaccagc 20
 <210> 178
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 178
 5 ccagtagaac actagaagcg 20

 <210> 179
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 179
 15 agatcgaaga cgagtgagtg 20

 <210> 180
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 25
 <400> 180
 gtaggagagg ttcgatggtg 20

 <210> 181
 30 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Primera secuencia

 <400> 181
 atccatgtct ggatcagcaa 20

 40 <210> 182
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 182
 50 gtgctccag aacgtacttt 20

 <210> 183
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 183
 60 ggtaggtacg ttgtctcct 20

 <210> 184
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 184
 gtagcttgca ctggacgtcc 20

<210> 185
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 185
 ccacttggt tccactgatt 20

<210> 186
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 186
 cgaagaggtg gaacgaccaa 20

<210> 187
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 35 <223> Primera secuencia

<400> 187
 gttggtcgat cgagtccaag 20

40 <210> 188
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 188
 tgccttggt gcactcctta 20

50 <210> 189
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 189
 60 cacatgatgt tctccttgg 20

<210> 190
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 190
 aagtctagtc acacgacacc 20
 <210> 191
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15 <400> 191
 gacctagcat gcttcctagt 20
 <210> 192
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 192
 agacacgttc gtggtcgaga 20
 <210> 193
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 193
 catccaaggt ctggtctctt 20
 40 <210> 194
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 194
 50 aggttgaagg tgcaacatgc 20
 <210> 195
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 195
 cctgagtggc ccttctgaa 20
 <210> 196
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 196
 acctagatgc taggaagcag 20
 <210> 197
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 197
 gtagacaagt accactggtc 20
 20 <210> 198
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 198
 30 gcatggaact tcctgcaggg 20
 <210> 199
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 199
 40 gatcaggact ggttgaagg 20
 <210> 200
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 50 <400> 200
 ggacagaagg atctcagcc 20
 <210> 201
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 201
 atctgagttc cttggttctc 20
 <210> 202
 65 <211> 22

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 202
 raaactcgtg tcgtctcctt ct 22

 10 <210> 203
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 203
 tctgtgaaca tccacctcg 20
 20
 <210> 204
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 204
 atgtcgatgt agtggcctc 20
 30
 <210> 205
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 205
 gcagttgaac tccacgtgc 20
 40
 <210> 206
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 50
 <400> 206
 atgtagagtg atgagcttcg 20

 <210> 207
 55 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Primera secuencia

 <400> 207
 accaacgtca tcgttgctga 20

 65 <210> 208

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 208
 gacgtacaag ttcttgacc 20
 10 <210> 209
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 209
 20 gttgtaggac caagcaagcg 20
 <210> 210
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 30 <400> 210
 tcgaagtca gatcgtgatc 20
 <210> 211
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 40 <400> 211
 ctagtgtgaa gtgtccatg 20
 <210> 212
 45 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Primera secuencia
 <400> 212
 gcaacagcat cacagatgtt 20
 55 <210> 213
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 213
 65 cgttctgaa gctacgacag 20

<210> 214
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 214
 10 gtacctgac tggatctgc 20
 <210> 215
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 20 <400> 215
 ggactctct caactgtgt 20
 <210> 216
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 30 <400> 216
 gaagtgctcg acatggtcac 20
 <210> 217
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Primera secuencia
 <400> 217
 gtactaggac ctcggtgcc 20
 45 <210> 218
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 218
 55 atcgtacaga ctctcacag 20
 <210> 219
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 219
 65 ttcgagctac acctgctgac 20

<210> 220
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <400> 220
 ggtccagcaa gagcaccata 20

 <210> 221
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 20
 <400> 221
 ctggccttc aggaacgtaa 20

 <210> 222
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Primera secuencia

 <400> 222
 taggtacctg gtagtgaagt 20

 35 <210> 223
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 223
 45 ggtgttcct gcttgctcag 20

 <210> 224
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 224
 55 ccagtgact gacctgtgc 20

 <210> 225
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 65 <400> 225

cgtggtcat ggaagcaacg 20
 <210> 226
 <211> 20
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 10 <400> 226
 tcctagagac atgcatgcaa 20
 <210> 227
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Primera secuencia
 <400> 227
 cgagctggat gctacactca 20
 25 <210> 228
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 228
 35 ggttctctac ctgaagcttc 20
 <210> 229
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 229
 45 ccactgcag tctgtggaat 20
 <210> 230
 <211> 20
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 55 <400> 230
 tgaaccagga cactgcttgt 20
 <210> 231
 <211> 20
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 65

<400> 231
 aagtggaact ggagcactag 20

5 <210> 232
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 232
 atcctcctac tccagcttca 20

15 <210> 233
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 233
 accacgtact acctagtctc 20

25 <210> 234
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 234
 ggtacttgga tgggttcgt 20

35 <210> 235
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 235
 ggaactgag tccttgatga 20

45 <210> 236
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 236
 gaagaggtcg taggaaggaa 20

55 <210> 237
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 237 gaggtgcttc gtcgttgga 20
 <210> 238
 5 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Primera secuencia
 <400> 238
 ggaaggatct ggtacgtcca 20
 15 <210> 239
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 239
 25 gcaagttgta gcatcaagga 20
 <210> 240
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 240
 35 caagcagacg atcaaggatt 20
 <210> 241
 <211> 20
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 241
 cctcatctct ctctgtcac 20
 <210> 242
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 55 <400> 242
 tcgtagcatc cagcaacagt 20
 <210> 243
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 65

<400> 243
 tcgaaggtcg ttcaccagtg 20

5 <210> 244
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 244
 aacgatcaca aggagcagtc 20

15 <210> 245
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 245
 cacgactagc aactcatggc 20

25 <210> 246
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 246
 cttgtgtcca cgaagaacat 20

35 <210> 247
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 247
 ctagaggtgg tcctcctgta 20

45 <210> 248
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 248
 gaagtagaac gatgcaacgg 20

55 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 249
 tacgatgcac acttggtgac 20

5 <210> 250
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 250
 gatcacagga tcatgttggc 20

15 <210> 251
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 251
 tgcattgagac acattgagat 20

25 <210> 252
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 252
 cgttgatgat gtacattgac 20

35 <210> 253
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 253
 tctgtaccta gctgcttggg 20

45 <210> 254
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 254
 tctctgtgg aagcagcagt 20

55 <210> 255
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>

65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 255
 tagcactacg tgatctgaga 20
 5
 <210> 256
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 256
 gtcttgaact gatcctacag 20
 15
 <210> 257
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 257
 gcagctgcag cagtcgtagt 20
 25
 <210> 258
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 258
 ttgcttgag agtgtcactg 20
 35
 <210> 259
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 259
 ggagtgggtg gtgagagaga 20
 45
 <210> 260
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 260
 aacgaaggtt ctgctctggt 20
 60
 <210> 261
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 261
 agtccatctg ctcgtagcat 20

<210> 262
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 262
 cgtgctccaa gcagtagctg 20

<210> 263
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 263
 gtctgatcct acctccata 20

<210> 264
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 264
 aagttctct gatgctcatc 20

<210> 265
 <211> 20
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 265
 ctgatccact gagcactca 20

<210> 266
 <211> 20
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

55 <400> 266
 acgtccaag tcgcatcgg 20

60 <210> 267
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

ES 2 651 424 T3

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 267
 ggtcacgatg catcctgaca 20

10 <210> 268
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 268
 tcgtagcaag tgaggaacag 20

20 <210> 269
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Primera secuencia

30 <400> 269
 ggtgcttggc acgaacgtcg 20

35 <210> 270
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 270
 ctcgaccaac ctgacctgaa 20

50 <210> 271
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

60 <400> 271
 ttggatcgac aggaccttct 20

65 <210> 272
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> Primera secuencia

75 <400> 272
 tacttcgtcc agttccttgc 20

80 <210> 273
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

85

ES 2 651 424 T3

<220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 273
 5 atcctcttgc tgtcagtcgc 20

 <210> 274
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 274
 15 ggtgaagtac gacaactact 20

 <210> 275
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 275
 25 tcgtacctgt cttgtgtacc 20

 <210> 276
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 276
 35 ctggatgacc agaactcat 20

 <210> 277
 <211> 20
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 277
 gatcgacttg cagacgtgca 20

 <210> 278
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220> -
 <223> Primera secuencia

 <400> 278
 60 agctacgtga gagaagacac 20

 <210> 279
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 65

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 279
 agtctggtgg tgacgacttt 20

<210> 280
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 280
 gctaggagca ccatcacgat 20

<210> 281
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 281
 tgagaaggat ctctacctc 20

<210> 282
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 282
 tagcatcgtt gctccagaca 20

<210> 283
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

<400> 283
 50 aagaactctt cgactccaag 20

<210> 284
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 284
 60 acgtagtaga gctacaagtc 20

<210> 285
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

5 <400> 285
 cgtcctacca accaagctat 20

<210> 286
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 286
 gttgctcctc cttctcgatt 20

<210> 287
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 287
 gacaactgtc ctcgtacact 20

<210> 288
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 288
 gcatgagaac tctgatcca 20

40 <210> 289
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 289
 cctccatgct gaagtggaaa 20

50 <210> 290
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 290
 60 ggtacgacca tcagtccacc 20

<210> 291
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 291
 tacagttgtc tctggtcttg 20
 <210> 292
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15 <400> 292
 accttgaaca acgactcctg 20
 <210> 293
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 293
 gaccaagtca gtgcaagagc 20
 <210> 294
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 294
 ctacacaagt gctagtcttg 20
 <210> 295
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 295
 50 gctgctgta gcaactcatc 20
 <210> 296
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 296
 actgctcaag agatcactca 20
 <210> 297
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 297
 gatccacacg ttgcagttc 20
 <210> 298
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15 <400> 298
 agacctccat cgatgtagg 20
 <210> 299
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 299
 tgttctcaca gcttctaca 20
 30 <210> 300
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 300
 40 atcacaagga gatggttctc 20
 <210> 301
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 301
 50 caccttgac cttgcatcac 20
 <210> 302
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 302
 60 tgtgtcgag tctccaact 20
 <210> 303
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 303
 atccacacca cgacatctaa 20
 <210> 304
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15
 <400> 304
 catgtgaaga acctcgtccc 20
 <210> 305
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 305
 tctcctgtcc aacagtcctt 20
 30 <210> 306
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 306
 40 gttggacagc aaccagtgg 20
 <210> 307
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 307
 50 gtaggtacag gtgaggtact 20
 <210> 308
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 308
 60 aagatgagga gtgcagtaca 20
 <210> 309
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 309
 tacctgaag cacgatggaa 20
 <210> 310
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15
 <400> 310
 atcatgtcct tggatggact 20
 <210> 311
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 311
 gatgctgatg agtgcaacta 20
 30 <210> 312
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 312
 tacgtcaacg tagatggtga 20
 40 <210> 313
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 313
 50 cgatctgaca gtccaagga 20
 <210> 314
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 314
 ccacgatctc ctacagactt 20
 <210> 315
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 315
 cctcgtcctg atgttcatc 20
 <210> 316
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 316
 ccaactgga gggtcatgcg 20
 20 <210> 317
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 317
 30 ttggttctga cactgtagac 20
 <210> 318
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 318
 40 atcaacctac caccaggaaa 20
 <210> 319
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 50 <400> 319
 ttctcacgac agcaacctg 20
 <210> 320
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 320
 ctctcttgca gctactgaat 20
 <210> 321
 65 <211> 20

ES 2 651 424 T3

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 321
 agtcaagtca gagttcgtag 20
 <210> 322
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 15 <223> Primera secuencia

 <400> 322
 tagatcgtca ctgacgatcc 20

 20 <210> 323
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 323
 30 ggacgtgaag gacatcacag 20

 <210> 324
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 324
 40 cactactgtg tctacgtgcc 20

 <210> 325
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 325
 50 atcgttccag tcgagttgat 20

 <210> 326
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 60
 <400> 326
 atcaaccacc tctaccaccg 20

 <210> 327
 65 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 327
 aagctacaac agcagctacg 20

 10 <210> 328
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 328

 20 ccagtaggtg atgcaacgta 20
 <210> 329
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 329
 30 aacaggtcca caacagatgg 20

 <210> 330
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 40 <400> 330
 ccatgtcgtg gatcggtcac 20

 <210> 331
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 50 <400> 331
 tcatgtctcg tagacactgc 20

 <210> 332
 55 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Primera secuencia

 <400> 332
 gacgaagcac agcatccata 20

 65 <210> 333

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 333
 gctgcttctg aggaggatcc 20

10 <210> 334
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 334
 gcaacagaac tacatgaccg 20

20 <210> 335
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 335
 ggacagcttc gatgcttcat 20

30 <210> 336
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 336
 acctagtggc acatcttct 20

40 <210> 337
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 337
 cgtgtagaac cacgttcgac 20

50 <210> 338
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 338
 gtgctaccag aaggatgcaa 20

60 <210> 339

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 339
 ccacacaggt ctcctacatg 20

10 <210> 340
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 340
 gttgagtcga tccagagtag 20

<210> 341
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

30 <400> 341
 ggtcctcc tgaggttcga 20

<210> 342
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

40 <400> 342
 atcgccaac gaagcaagt 20

<210> 343
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Primera secuencia

<400> 343
 agtacgtgc tagttgacgc 20

55 <210> 344
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 344
 ggacctacct tgcattgagga 20

65

<210> 345
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 345
 10 gatcgacttg aacttcaccc 20
 <210> 346
 <211> 20
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 20 <400> 346
 tcaacgaaca cctgtccacg 20
 <210> 347
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 30 <400> 347
 ggtgaagcaa gtgttcaact 20
 <210> 348
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Primera secuencia
 <400> 348
 gctagatgtg aaggtcctaa 20
 <210> 349
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 349
 55 aagacagtac cacgatgcta 20
 <210> 350
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 350
 65 gttcgtacca ccttcaagac 20

<210> 351
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <400> 351
 tggagtcgta cagaagcatg 20

 <210> 352
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 20
 <400> 352
 acctacagta ccaggtggtg 20

 <210> 353
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 30
 <400> 353
 cgagactgtt cctgcactcc 20

 <210> 354
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 40
 <400> 354
 tactctgcac gtcagttgta 20
 45
 <210> 355
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 355
 55 gctcctgatg tcttggtgc 20

 <210> 356
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 65 <400> 356

ES 2 651 424 T3

tccacatcca gctcgtggtt 20
 <210> 357
 <211> 20
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 10 <400> 357
 cgagaccaa gcactgtgt 20
 <210> 358
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Primera secuencia
 <400> 358
 aaggaaccac aaccaacctg 20
 25 <210> 359
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 359
 ggatccatcg tctacctta 20
 35 <210> 360
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 360
 45 aagatggact ctgcaacgtt 20
 <210> 361
 <211> 20
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 55 <400> 361
 tactgacact cgttgctaga 20
 <210> 362
 <211> 20
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 65

<400> 362
 atctgatgga tctgtgctcc 20

5 <210> 363
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 363
 acgagtctct cctaggacaa 20

15 <210> 364
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 364
 tcgttctcgt acttgttggga 20

25 <210> 365
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 365
 gcttgcttag acgttctctg 20

35 <210> 366
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 366
 tcctgcttca acctagatgg 20

45 <210> 367
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

55 <400> 367
 gactacctgg atcgtacata 20

<210> 368
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65

<400> 368
 aagcaaggag gtgtacgtt 20

5 <210> 369
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 369
 cctgagctca gagttagcc 20

15 <210> 370
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

25 <400> 370
 agtgagtctt accaagcatg 20

30 <210> 371
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

35 <400> 371
 tacgagtgtg caagcatgta 20

40 <210> 372
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 372
 ctcttgacgt gttgtgctag 20

50 <210> 373
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 373
 aggagcaagc aaggtaacct 20

60 <210> 374
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 374
 cgtgtccaga gggtgctgaa 20

5 <210> 375
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 375
 cctactagca accatggtcg 20

15 <210> 376
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 376
 ctcacatggt agcacgatgc 20

25 <210> 377
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 377
 cactgtacg agaagatcag 20

35 <210> 378
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 378
 cgttcactc atctgtgctt 20

45 <210> 379
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 379
 ccttcacgat cctacagtca 20

55 <210> 380
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

ES 2 651 424 T3

<400> 380
 atctcagaca ccttgatgtg 20
 <210> 381
 5 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Primera secuencia

 <400> 381
 tcaggcttg gtaggatcct 20
 15 <210> 382
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 382
 tacgtcctac cagtccacga 20
 25 <210> 383
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 383
 ccatgctacc agtaccactg 20
 35 <210> 384
 <211> 20
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 384
 ggaccttgct tccacacgtc 20

 <210> 385
 <211> 20
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 55 <400> 385
 cacctgacta gacaacaact 20

 <210> 386
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 65

<400> 386
 ttggtcgaag gagtcgtgac 20

5 <210> 387
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 387
 tgcacctgca ctcacgtcct 20

15 <210> 388
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 388
 acaggagcaa ggaagcaact 20

25 <210> 389
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 389
 aactggaact caagacagac 20

35 <210> 390
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 390
 gaagctgaga ccatgagaat 20

45 <210> 391
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 391
 ctcgaagtag tgttgatggc 20

55 <210> 392
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 392
 ccatcctcga tctcgtgta 20

5 <210> 393
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 393
 agtccatctc gtggaacttc 20

15 <210> 394
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 394
 tgcacccatc atcactaggc 20

25 <210> 395
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 395
 tagatcctgt caaggttgcc 20

35 <210> 396
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 396
 gcttgactg tgctgatgcg 20

45 <210> 397
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 397
 cgtagtagac atctctagca 20

55 <210> 398
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 398
 actgttctcg atgctagtac 20

5 <210> 399
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 399
 ctcttgcag acgtgcttcg 20

15 <210> 400
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 400
 gcagaagtag actgtccacg 20

25 <210> 401
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 401
 tcgagtgtgt gtaccaagac 20

35 <210> 402
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 402
 ttggatgcag tccaggagaa 20

45 <210> 403
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 403
 catctccagt gtcgagcatg 20

55 <210> 404
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 404
 tacgtgacaa ggatcttcgc 20

5 <210> 405
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 405
 tgaccatcac cttctgcatt 20

15 <210> 406
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 406
 aagcacaagc actgagtcgg 20

25 <210> 407
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 407
 tcctgtcact ccaacctcgg 20

35 <210> 408
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 408
 atggagagta gtctcctggt 20

45 <210> 409
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 409
 aagagatgct gactggtagg 20

55 <210> 410
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 410
 tctctcaagc tacgttgac 20

5 <210> 411
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 411
 accttgaag taccaagtg 20

15 <210> 412
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 412
 cgtgctacca cactcacaat 20

25 <210> 413
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 413
 tagtggtca cgtgacctat 20

35 <210> 414
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 414
 atgtagtcat gctgtccact 20

45 <210> 415
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 415
 ccttcagta catgcactat 20

55 <210> 416
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Primera secuencia

65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 416
 5 gatcctcctt gtacctagtg 20
 <210> 417
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 417
 15 tgaggtacct tgtactctca 20
 <210> 418
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 418
 25 atggacgagt ctgacgtagc 20
 <210> 419
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 419
 ttcggtgagg aacctcacgg 20
 <210> 420
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 420
 ctcattggtc ctcctactgt 20
 <210> 421
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Primera secuencia
 <400> 421
 gtgttcgttg gtgactcgtg 20
 <210> 422
 60 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 422
 ctgtggaacg atggaggagg 20
 5
 <210> 423
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 423
 15 gctcttcctt cgtccttgat 20
 <210> 424
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 424
 25 cctacgatcc acgaagcttc 20
 <210> 425
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 425
 ggatctacca gcttgtctta 20
 <210> 426
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 426
 atgcaagttg gtgctgactc 20
 <210> 427
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Primera secuencia
 <400> 427
 tacaacgtcg tgtagtctcc 20
 60 <210> 428
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 428
 gcaactacct gaccaacct 20
 5
 <210> 429
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 429
 15 gcacgaagat gtcactggtt 20
 <210> 430
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 430
 25 ggtccaagt gtaggaacgc 20
 <210> 431
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 431
 tccaaccagc tctgtgaca 20
 <210> 432
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 432
 acctagctca caaggtgat 20
 <210> 433
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Primera secuencia
 <400> 433
 aactgtcct agactacgag 20
 60 <210> 434
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 434
 5 atcaggtgta cgactcagtg 20
 <210> 435
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 435
 15 cagaagcaac cagtggcac 20
 <210> 436
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 436
 25 tgaccacgtg gtaggtcaga 20
 <210> 437
 <211> 20
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 437
 cgtcgtactt gttgcacgtt 20
 <210> 438
 <211> 20
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 45 <400> 438
 agtgacacga catgcacgaa 20
 <210> 439
 50 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Primera secuencia
 <400> 439
 cgacactctt gtagtcgtgc 20
 60 <210> 440
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>

<223> Primera secuencia
 <400> 440
 5 ggttgatct ctctgctc 20
 <210> 441
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 441
 15 taggtagcaa ccaacgacgt 20
 <210> 442
 <211> 20
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 442
 accatggtcc tcctggagat 20
 <210> 443
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 443
 aggatcctct tcagcactgt 20
 <210> 444
 40 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Primera secuencia
 <400> 444
 gcaactggag tgtgatccac 20
 50 <210> 445
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 445
 60 gacaggtcat cagtcgtgc 20
 <210> 446
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 65

ES 2 651 424 T3

<220>
<223> Primera secuencia

5 <400> 446
ggactgtgaa cgtacacctc 20

<210> 447
<211> 20
<212> ADN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

15 <400> 447
atccttcagt acgatccatc 20

<210> 448
<211> 20
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

25 <400> 448
tgatgatctg tggacgatct 20

<210> 449
<211> 20
30 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

35 <400> 449
acgactccaa ctgtcctggc 20

<210> 450
<211> 20
40 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

45 <400> 450
ccttcactg gagatgtcga 20

<210> 451
<211> 20
50 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Primera secuencia

<400> 451
60 tggtagttcc ttcaggagtc 20

<210> 452
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 452
 5 aagaagcagt cctagcacgg 20

 <210> 453
 <211> 20
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 15 <400> 453
 tgctgtaga caagacgatt 20

 <210> 454
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 25
 <400> 454
 aactcttga cgtgacactc 20

 <210> 455
 30 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Primera secuencia

 <400> 455
 aacaagacgt gacgttgctg 20

 40 <210> 456
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 456
 50 gatctcttga gggagtccc 20

 <210> 457
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 457
 60 caccaacctc agacctgaga 20

 <210> 458
 <211> 20
 <212> ADN
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia
 5 <400> 458
 ggatgcacag gtacaggaat 20
 <210> 459
 <211> 20
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 15 <400> 459
 taccacaacc agtccttct 20
 <210> 460
 <211> 20
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 25 <400> 460
 atgctgtcaa gctttaggg 20
 <210> 461
 <211> 20
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 35 <400> 461
 cttgcatcaa gcatcgagcg 20
 40 <210> 462
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 462
 50 aggatcctgt cactagtgga 20
 <210> 463
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60 <400> 463
 ctgcaagcta gacaacagtg 20
 <210> 464
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 464
 cgacctccac tggtagacct 20
 <210> 465
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 465
 tccaagacta cgatggtgag 20
 <210> 466
 20 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 466
 cctctgatgg ttcattcagct 20
 <210> 467
 30 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Primera secuencia
 <400> 467
 gatgagacat gctacaagag 20
 40 <210> 468
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 468
 50 gctggaggtg ttcattcaaca 20
 <210> 469
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 469
 60 tggagttcga gtacgagtca 20
 <210> 470
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 470
 agttgcagac aggatgaacg 20
 <210> 471
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 471
 gtagtgaacg accacgagtg 20
 20 <210> 472
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Primera secuencia
 <400> 472
 tacgtcgtcc ttgcagacaa 20
 30 <210> 473
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 473
 gtacaggatc tacgttgagc 20
 40 <210> 474
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 474
 50 gtgctcaaca gtcagtgcc 20
 <210> 475
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 475
 60 gcttcgtacg atcatgtacc 20
 <210> 476
 <211> 20
 65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 5
 <400> 476
 ggtgtgttca gaacaagcac 20
 <210> 477
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Primera secuencia
 <400> 477
 ctcgatggag gttgtagcac 20
 20 <210> 478
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Primera secuencia
 <400> 478
 30 tagcacgttg agctacgac 20
 <210> 479
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 40 <400> 479
 acagcaagtt cgctcctcta 20
 <210> 480
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 50
 <400> 480
 tggtcgtgt cagcagttcg 20
 <210> 481
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 60
 <400> 481
 tcatcgagca aggtgttcgc 20
 <210> 482
 65 <211> 20

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Primera secuencia

 <400> 482
 cgagtctca actccaagc 20

 10 <210> 483
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 483
 20 tccatgttcg tacgacgatg 20

 <210> 484
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 484
 30 ggtactcca gactcctt 20

 <210> 485
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 485
 40 tactgcacc agactgtac 20

 <210> 486
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 486
 50 agtacaggac aagacacgtt 20

 <210> 487
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> Primera secuencia

 <400> 487
 cgatgagagt agtgtctacg 20

 65 <210> 488

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 488
 gcaagctcag agcagaagtg 20

10 <210> 489
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 489
 20 cgtgacacgt gttcagcacg 20

<210> 490
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 490
 30 gtacgtggtg cacaagagca 20

<210> 491
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 491
 40 acgatcacta cgatgaaggt 20

<210> 492
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

50 <400> 492
 taggacgtag cagacaacta 20

<210> 493
 <211> 20
 55 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> Primera secuencia

<400> 493
 tctcagtacg ttcgtagtct 20

65 <210> 494

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 494
 gcaagcaact tcgttggtac 20

10 <210> 495
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 495
 gtagagagac atccaaccaa 20

<210> 496
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 496
 cctgctagtg ctccttggg 20

<210> 497
 <211> 20
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 497
 cacacgatct gtagtcctga 20

<210> 498
 <211> 20
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 498
 acaccaaggt tcagatgtgt 20

<210> 499
 <211> 20
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 499
 ttctactgct gttgaccttg 20

65 <210> 500

<211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 500
 cctgtcatcc ttcgtactat 20

10 <210> 501
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 501
 gttcgaacaa gtctccagag 20

<210> 502
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 502
 ggaaggacca gactgtcacg 20

30 <210> 503
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 503
 acctacagac acacagatgc 20

40 <210> 504
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 504
 ttctgtagga ccttgaact 20

50 <210> 505
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 505
 gctccatgga tgtacctca 20

60

65

<210> 506
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <400> 506
 atcctctcca tgctagaggt 20

 <210> 507
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 20
 <400> 507
 gagaaggaga aggtcgtgc 20

 <210> 508
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 30
 <400> 508
 tacgtgagta gctactggaa 20

 <210> 509
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Primera secuencia

 <400> 509
 taggagtact ccaggatcgc 20

 <210> 510
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 510
 55 tcaagtgctt gacgaagcta 20

 <210> 511
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 511
 65 gtgatgtag acagctgtaa 20

<210> 512
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 10 <400> 512
 aagtgaggtt g gatgcacct 20

 <210> 513
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 20
 <400> 513
 ttctggttg gactgctgg 20

 <210> 514
 <211> 20
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 30 <223> Primera secuencia

 <400> 514
 cctgcacgaa cactgcaca 20

 35 <210> 515
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 515
 45 tgagttgctg cactgttgct 20

 <210> 516
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 516
 55 cttgtcaagc agtcactaga 20

 <210> 517
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 65 <400> 517

ES 2 651 424 T3

tcacatgacc agcacgtgcg 20

5 <210> 518
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

15 <400> 518
 cgatcaagct acagaagaag 20

20 <210> 519
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Primera secuencia

30 <400> 519
 tggactctgt cgaagtaca 20

35 <210> 520
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

45 <400> 520
 ctgtagcatc cactccatcc 20

50 <210> 521
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Primera secuencia

60 <400> 521
 gactgtggtg acacctgact 20

65 <210> 522
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

70 <220>
 <223> Primera secuencia

75 <400> 522
 gcttcgacag acatcactcg 20

80 <210> 523
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

85 <220>
 <223> Primera secuencia

90 <400> 523

ES 2 651 424 T3

atggacagtg gacactcatt 20

5 <210> 524
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 524
 gcttctcctg gttgatggtc 20

15 <210> 525
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 525
 cgtggaaggt tgagctcaac 20

25 <210> 526
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 526
 acatctagtc cagtggttt 20

35 <210> 527
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 527
 cctcgaacct tgctacagcg 20

45 <210> 528
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Primera secuencia

<400> 528
 cgacgagcac actctctcag 20

55 <210> 529
 <211> 20
 <212> ADN

60 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Primera secuencia

65 <400> 529

ES 2 651 424 T3

atgcttcac tgtgatgaca 20
 <210> 530
 <211> 20
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Primera secuencia
 10
 <400> 530
 ggtactgag tgcagcatgg 20
 <210> 531
 <211> 20
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Primera secuencia
 <400> 531
 tacgagcaag gtagctggg 20
 25 <210> 532
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Primera secuencia
 <400> 532
 cgttctagga agtgaagctg 20
 35 <210> 533
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Primera secuencia
 <220>
 <221> Variación
 45 <222> (21)..(27)
 <223> Optional sequence
 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (21)..(27)
 <223> n e s a, c, g, o t
 <400> 533
 caagtacca agaattcatg nnnnnnn 27
 55 <210> 534
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Primera secuencia
 <220>
 65 <221> misc_feature

<222> (20)..(20)
 <223> Conjugado a Biotina

 <400> 534
 5 catgaattct tggtgacttg 20

 <210> 535
 <211> 12
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia

 <400> 535
 15 caagtcacca ag 12

 <210> 536
 <211> 17
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Primera secuencia
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Conjugado a biotina.
 30
 <400> 536
 caattcttgg tgacttg 17

 <210> 537
 35 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Constructo sintético

 <220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (1)..(4)
 <223> Sitio de escisión para enteroquinasa

 <400> 537
 45

 Asp Asp Asp Lys
 1

 50

 <210> 538
 <211> 7
 <212> PRT
 55 <213> Constructo sintético

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(7)
 60 <223> sitio de escisión inclusion nuclear de proteasa de virus de tobacco.

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 65 <223> X puede ser G o S

Reivindicaciones

- 5 **1.** Un método de síntesis de división y mezcla para la síntesis de una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes que comprenden una molécula pequeña y un oligonucleótido identificador que identifica los reactivos que han participado en la síntesis de la molécula pequeña, en la que una pluralidad de complejos bifuncionales nacientes obtenidos después de una primera síntesis ronda se dividen en múltiples fracciones,
- 10 en el que, en cada fracción, un complejo bifuncional naciente se hace reaccionar secuencialmente o simultáneamente con un reactivo diferente y una etiqueta de oligonucleótido correspondiente que identifica cada reactivo diferente, en el que las etiquetas de oligonucleótidos se ensamblan en un oligonucleótido identificador mediante ligación química o ligación enzimática,
- 15 en el que al menos una etiqueta de oligonucleótido se añade a un sitio de cebado de un complejo bifuncional naciente por un paso de ligación realizada por una enzima que comprende una actividad ligasa, en el que las etiquetas de oligonucleótidos y anti-etiquetas se hibridan al menos parcialmente entre sí, formando de este modo un doble sustrato trenzado para la enzima que comprende una actividad ligasa,
- 20 en el que al menos una etiqueta de oligonucleótido se liga covalentemente por la acción de la enzima que comprende una actividad ligasa, en el que no hay oligonucleótidos de anti-etiquetas unidos covalentemente como resultado de dicha acción enzimática.
- 2.** El método de la reivindicación 1, en el que más etiquetas de oligonucleótidos se ensamblan en el oligonucleótido identificador mediante ligación química o ligación enzimática.
- 3.** El método de la reivindicación 1, en el que el número de moléculas pequeñas presentes en la biblioteca es una función del número de diferentes reactivos utilizados en cada ronda de síntesis y el número de veces que se repite el proceso de combinar y dividir.
- 25 **4.** El método de la reivindicación 1, en el que las secuencias de diversificación se utilizan para la diversificación de las combinaciones de etiqueta de oligonucleótido indistinguibles de otro modo.
- 5.** El método de la reivindicación 3, en el que las secuencias de combinación de la etiqueta de oligonucleótido que surgen durante la PCR a partir de una sola combinación de marcador de oligonucleótido se identifican por las secuencias de diversificación.
- 30 **6.** El método de la reivindicación 1, en el que las moléculas pequeñas son no poliméricas y tienen un peso molecular de menos de 1000 Da.
- 35 **7.** El método de la reivindicación 1, en el que los complejos bifuncionales son complejos bifuncionales multivalentes.
- 8.** El método de la reivindicación 1, en el que las anti-etiquetas no contienen un grupo reactivo capaz de ser ligado por una enzima ligasa.
- 40 **9.** El método de la reivindicación 8, en el que las anti-etiquetas no contienen grupos reactivos 5'-P o 3'-OH.
- 10.** El método de la reivindicación 1, en el que la ligadura química de etiquetas de oligonucleótidos se selecciona del grupo que consiste en a) a d), en donde
- 45 en a), un primer extremo de oligonucleótido comprende un grupo 3'-OH, y un segundo extremo oligonucleótido comprende un grupo 5'-fósforo-2-imidazol que, cuando se hace reaccionar, forma un enlace internucleosídico fosfodiéster,
- 50 en b), un primer extremo de oligonucleótido comprende un grupo de fosfoimidazolida en el extremo 3', y un segundo oligonucleótido comprende un grupo de fosfoimidazolida en el extremo 5' que, cuando se hace reaccionar, forma un enlace internucleosídico fosfodiéster,
- 55 en c) un primer extremo oligonucleótido comprende un grupo 3'-fosforotioato y un segundo oligonucleótido que comprende un 5'-yodo que, cuando se hace reaccionar, forma un enlace internucleosídico 3'-O-P(=O)(OH)-S-5', y
- en d) un primer extremo oligonucleótido comprende un grupo 3'-fosforotioato y un segundo oligonucleótido comprende un extremo 5'-tosilato que, cuando se hace reaccionar, forma un enlace internucleosídico 3'-O-P(=O)(OH)-S-5'.
- 60 **11.** El método de la reivindicación 1, en el que un hueco en un oligonucleótido identificador de doble hebra se llena por una polimerasa, y una etiqueta de oligonucleótido del producto de extensión de la polimerasase ligado por una enzima de ligasa.
- 12.** El método de la reivindicación 11, en el que etiquetas de oligonucleótidos adicionales se ensamblan en el oligonucleótido identificador mediante ligación química o ligación enzimática.
- 65 **13.** El método de la reivindicación 1 que comprende las etapas adicionales de realizar una partición de la biblioteca

- 5 por la orientación de la biblioteca frente a un objetivo molecular de interés, en el que moléculas pequeñas, o complejos bifuncionales que comprenden tales moléculas pequeñas unidas a un oligonucleótido identificador, están unidos preferentemente a la diana molecular y separados de moléculas pequeñas, o complejos bifuncionales que comprenden tales moléculas pequeñas enlazadas a un oligonucleótido identificador, que no tienen una afinidad por, y en consecuencia no se unen a, la diana molecular.
14. El método de la reivindicación 13 que comprende el paso adicional de selección de moléculas pequeñas que tienen una afinidad por la diana molecular.
- 10 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14, que comprende el paso adicional de identificar repartió y/o seleccionó las moléculas pequeñas, en que dicha identificación se realiza por oligonucleótidos de identificador de secuenciación.
- 15 16. El método de la reivindicación 15, en el que los oligonucleótidos identificadores se amplifican antes de la secuenciación.
- 20 17. El método de la reivindicación 16, en el que la amplificación se consigue utilizando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una reacción en cadena de la ligasa (LCR), o la amplificación in vivo de oligonucleótidos identificadores clonados en el ADN cromosómico o elementos cromosómicos extra, incluyendo vectores y plásmidos, y similares.
- 25 18. El método de la reivindicación 17, en el que la amplificación genera una mezcla amplificada en la que la proporción de oligonucleótidos identificadores es representativa de la proporción de oligonucleótidos de identificador de diferentes secuencias en la mezcla de oligonucleótidos identificadores antes de la amplificación.
- 30 19. El método de la reivindicación 1, en el que los oligonucleótidos identificadores están unidos a un soporte sólido o semisólido.
- 30 20. El uso del método de la reivindicación 14, o del método de la reivindicación 15, en el desarrollo de un candidato principal, o un medicamento, adecuado para el tratamiento de una indicación clínica en un individuo en necesidad del mismo.
- 35 21. Un método para el diseño de un candidato principal que tiene una actividad contra una diana molecular de interés, comprendiendo dicho método el paso la sintetización de una biblioteca de complejos bifuncionales diferentes por el método de la reivindicación 1, la determinación de la estructura de una o más de las moléculas pequeñas presentes en la biblioteca, y el diseño de al menos un candidato principal basado en la estructura determinada.
- 40 22. El método de la reivindicación 21, en el que dicha una o más moléculas para las que una estructura se determina se asocian con la diana molecular.
- 45 23. El método de la reivindicación 22 que comprende el paso adicional de determinar la estructura del candidato principal en asociación con la diana molecular.
- 50
- 55
- 60
- 65

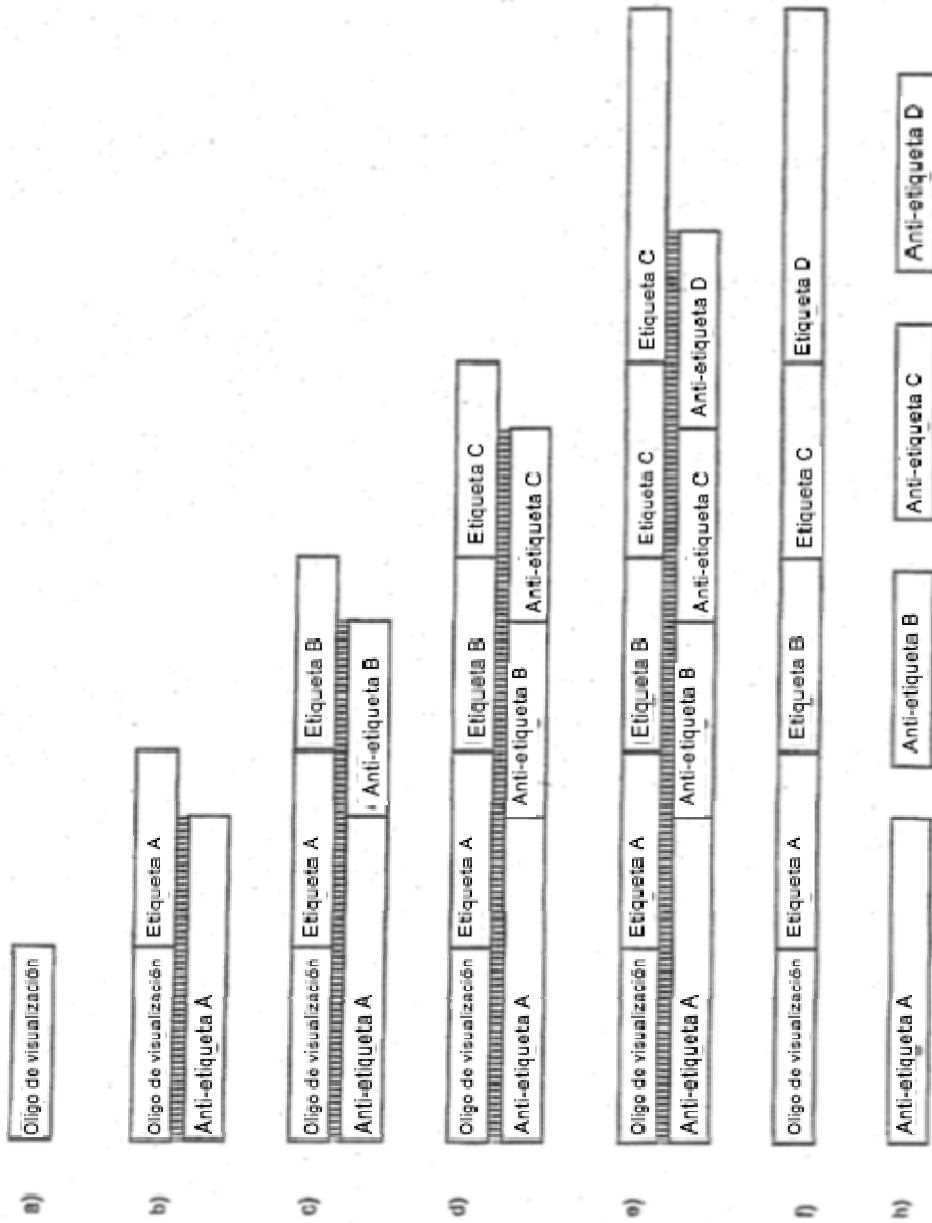


Fig. 1

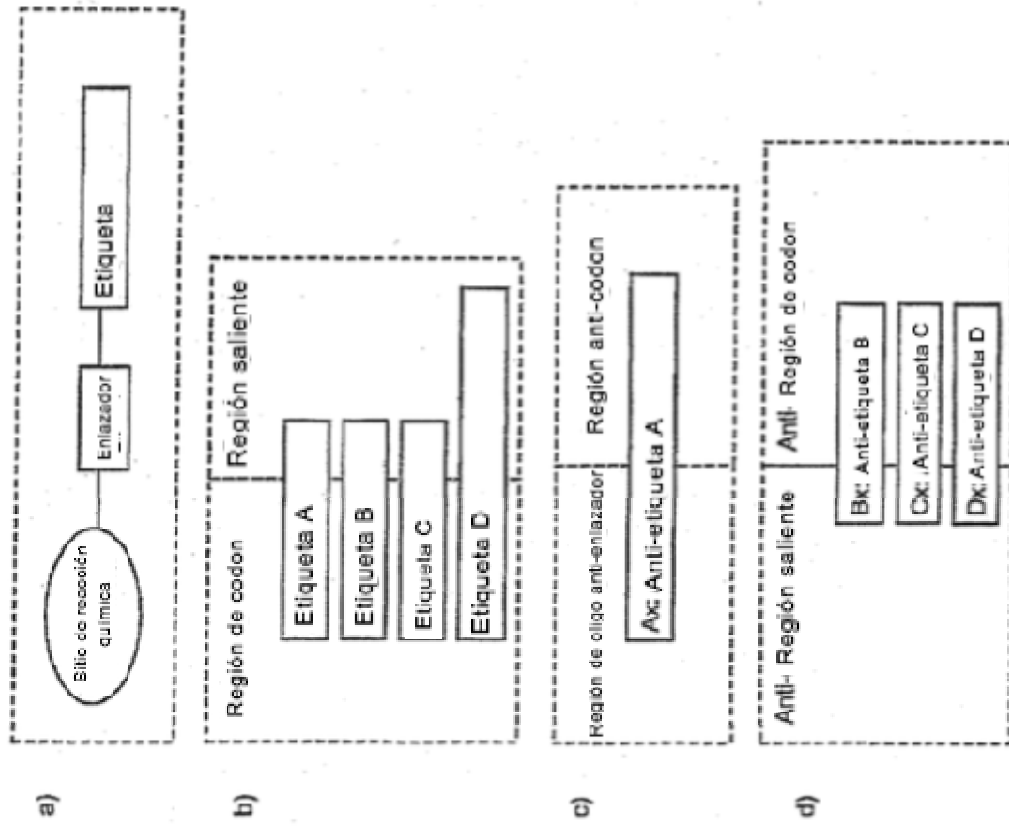


Fig. 2

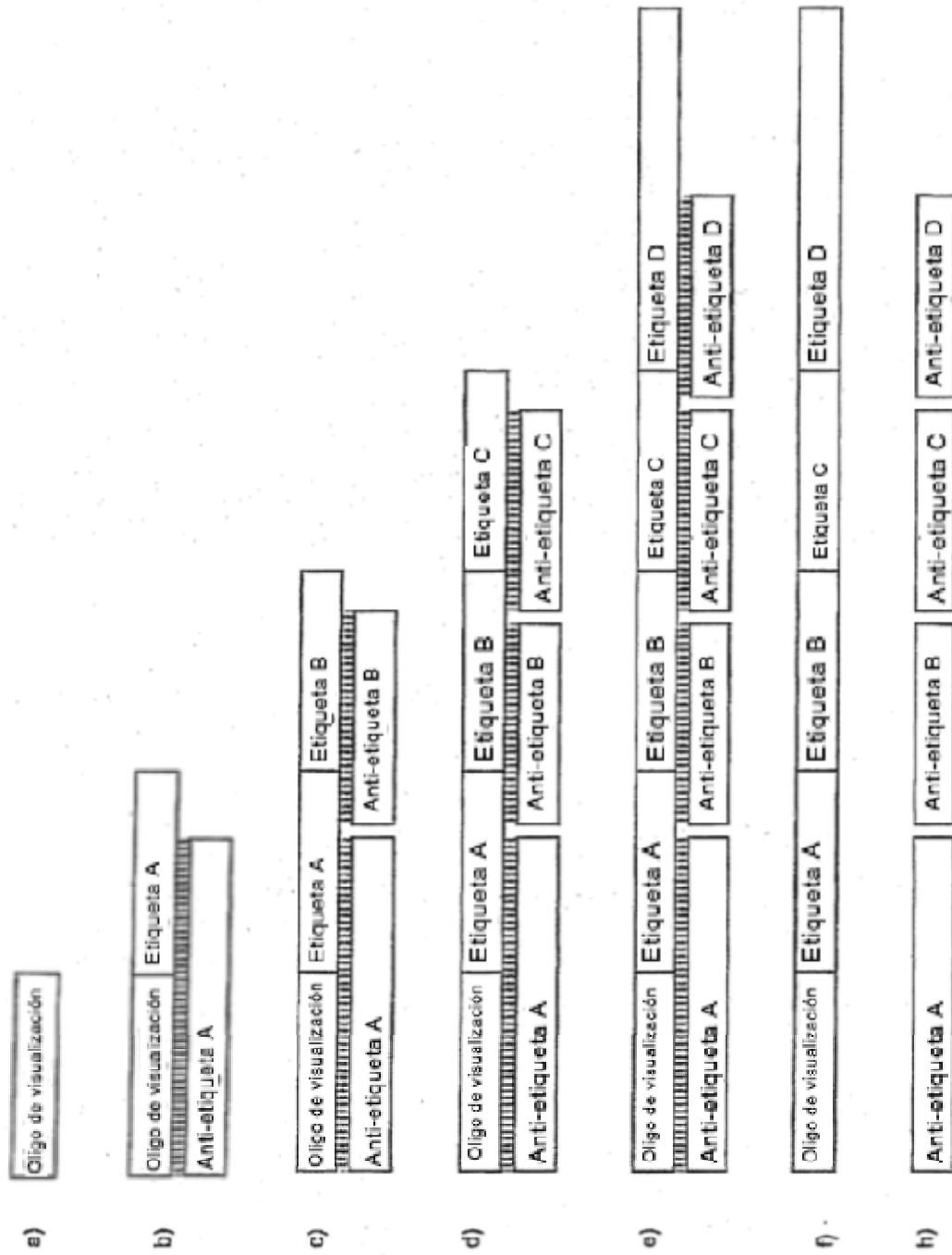


Fig. 3

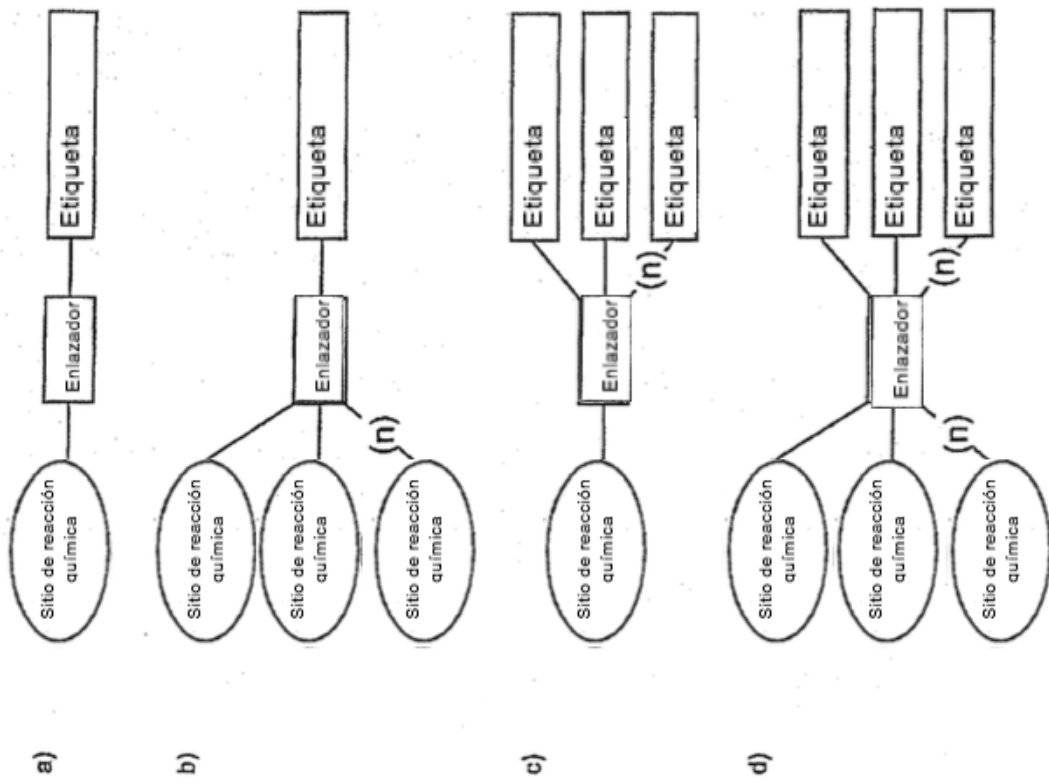


Fig. 4

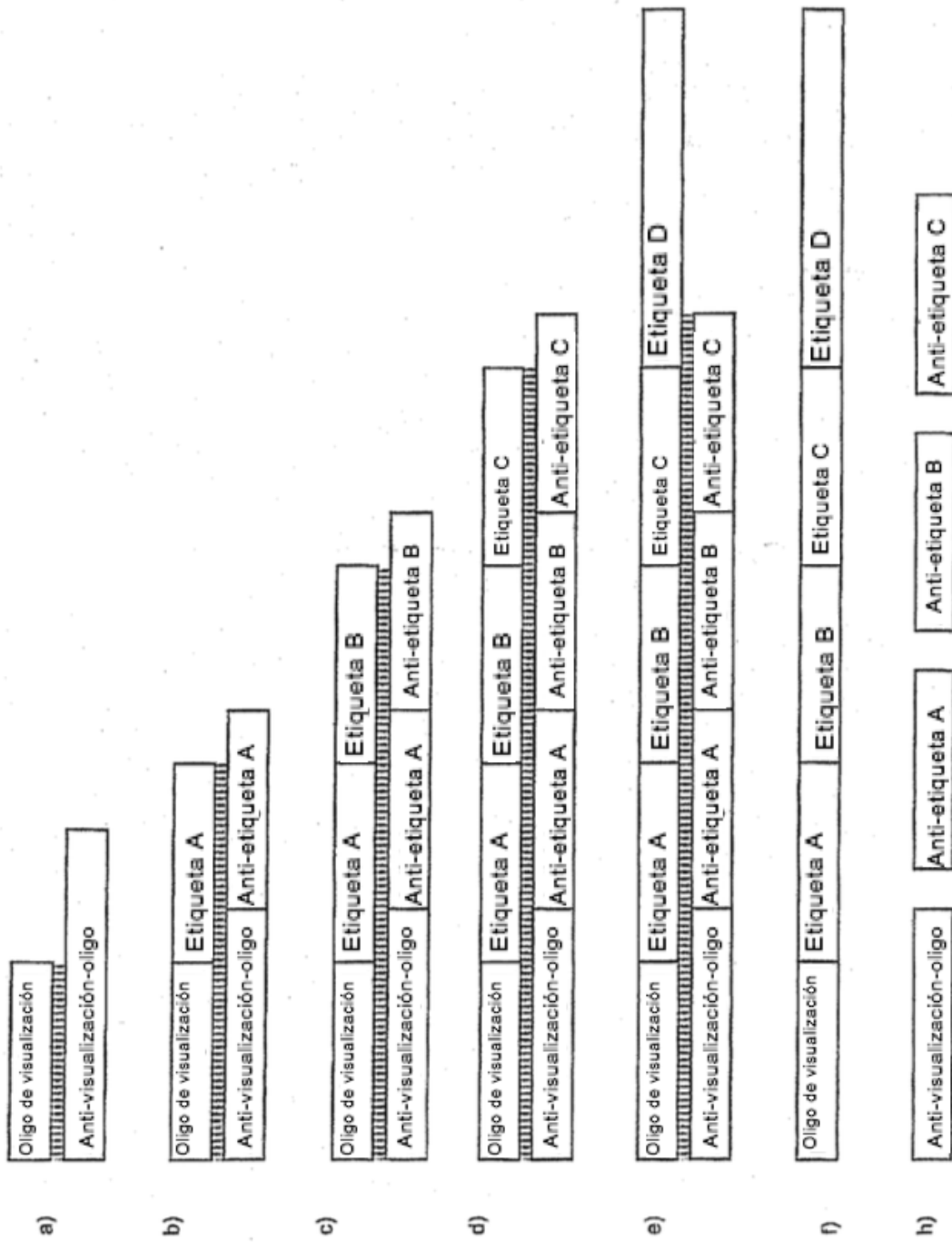


Fig. 5

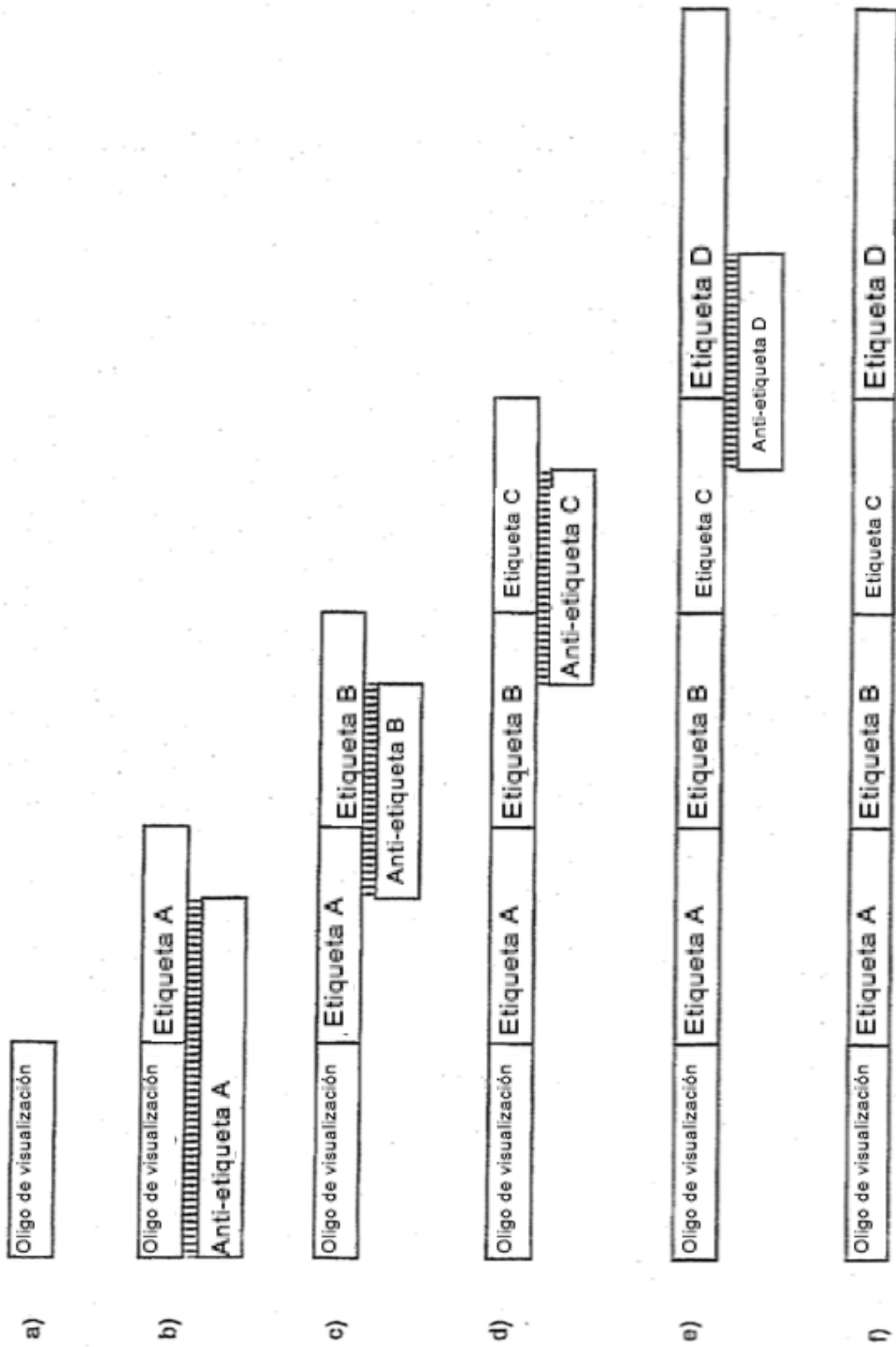


Fig. 6

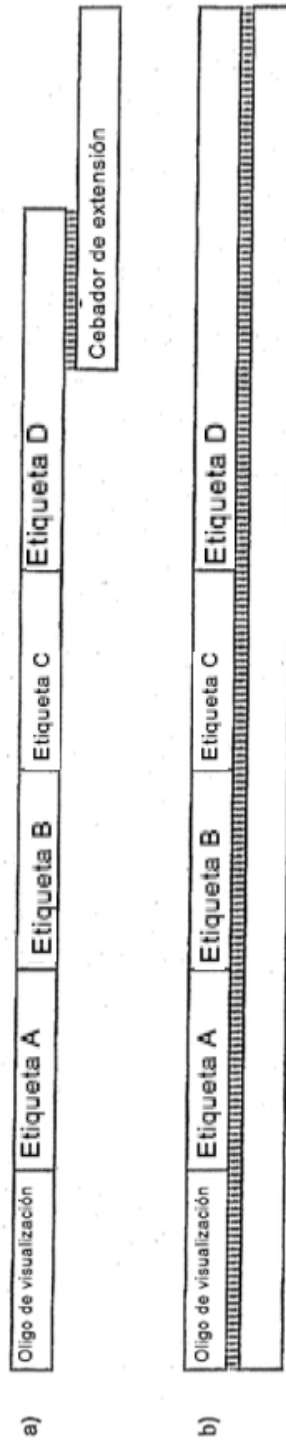


Fig. 7

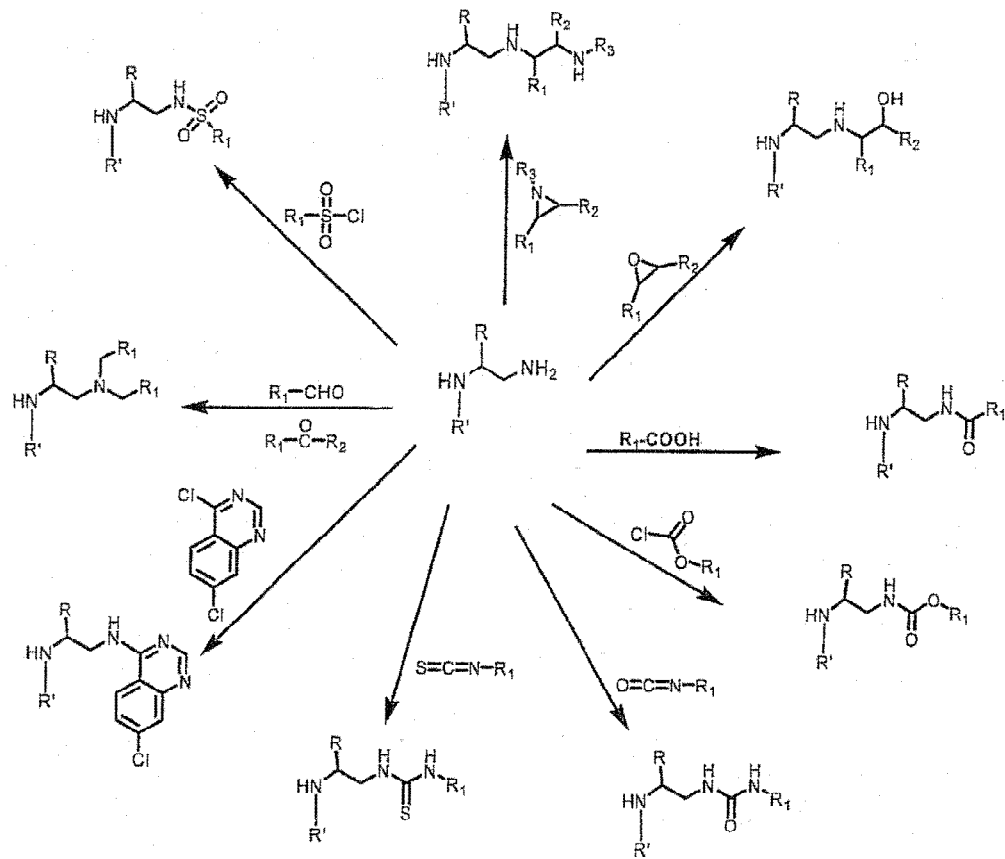


Fig. 8

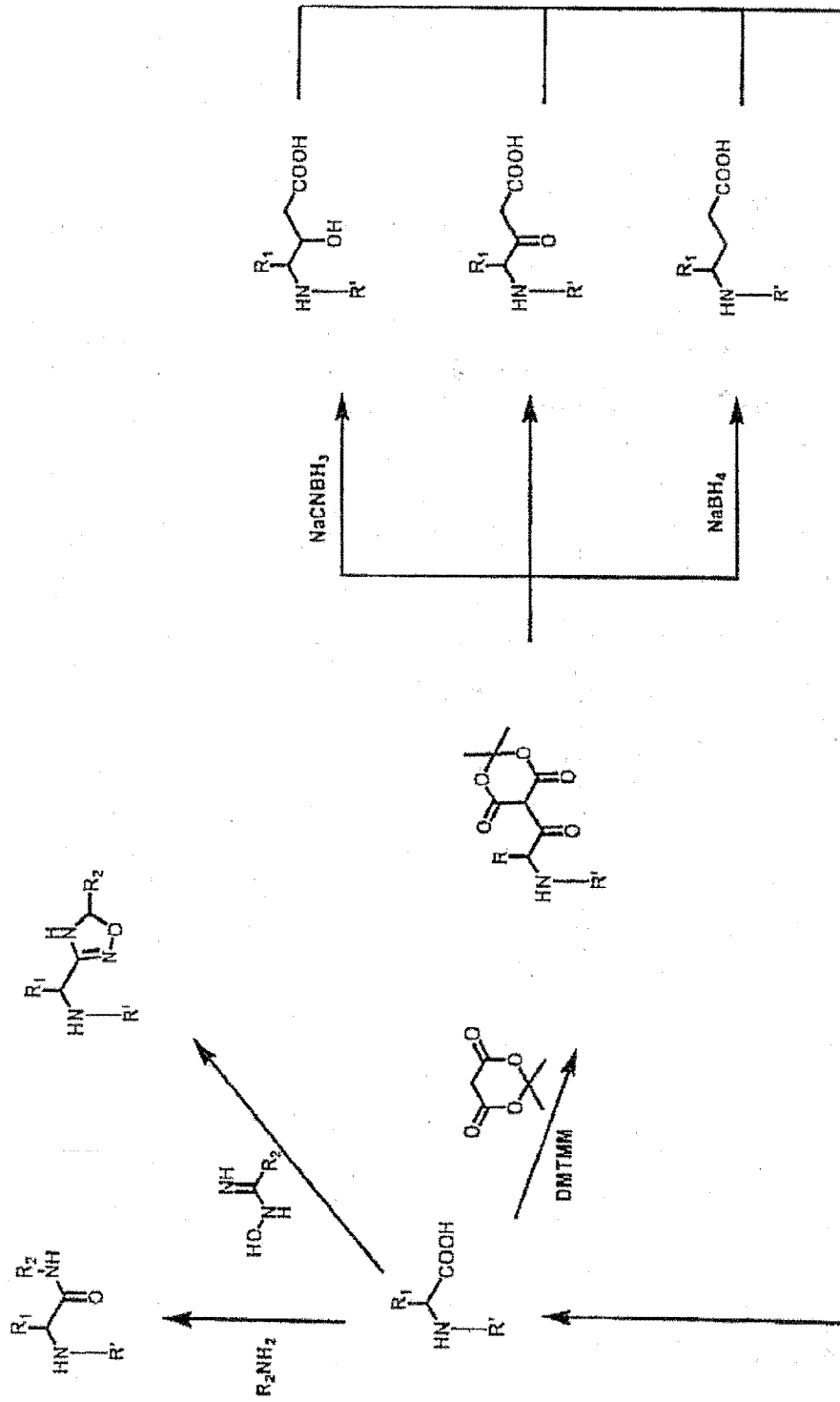


Fig. 9

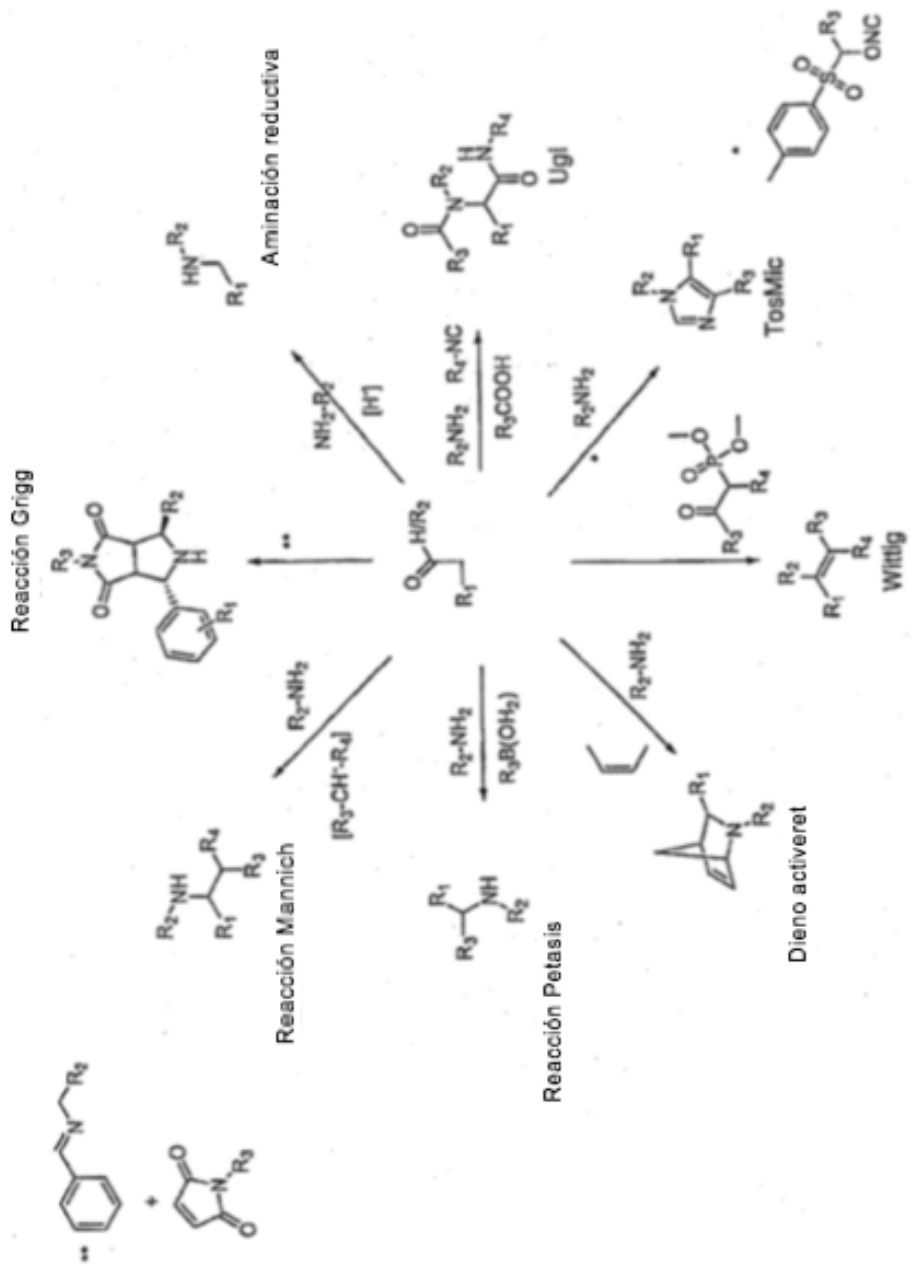


Fig. 10

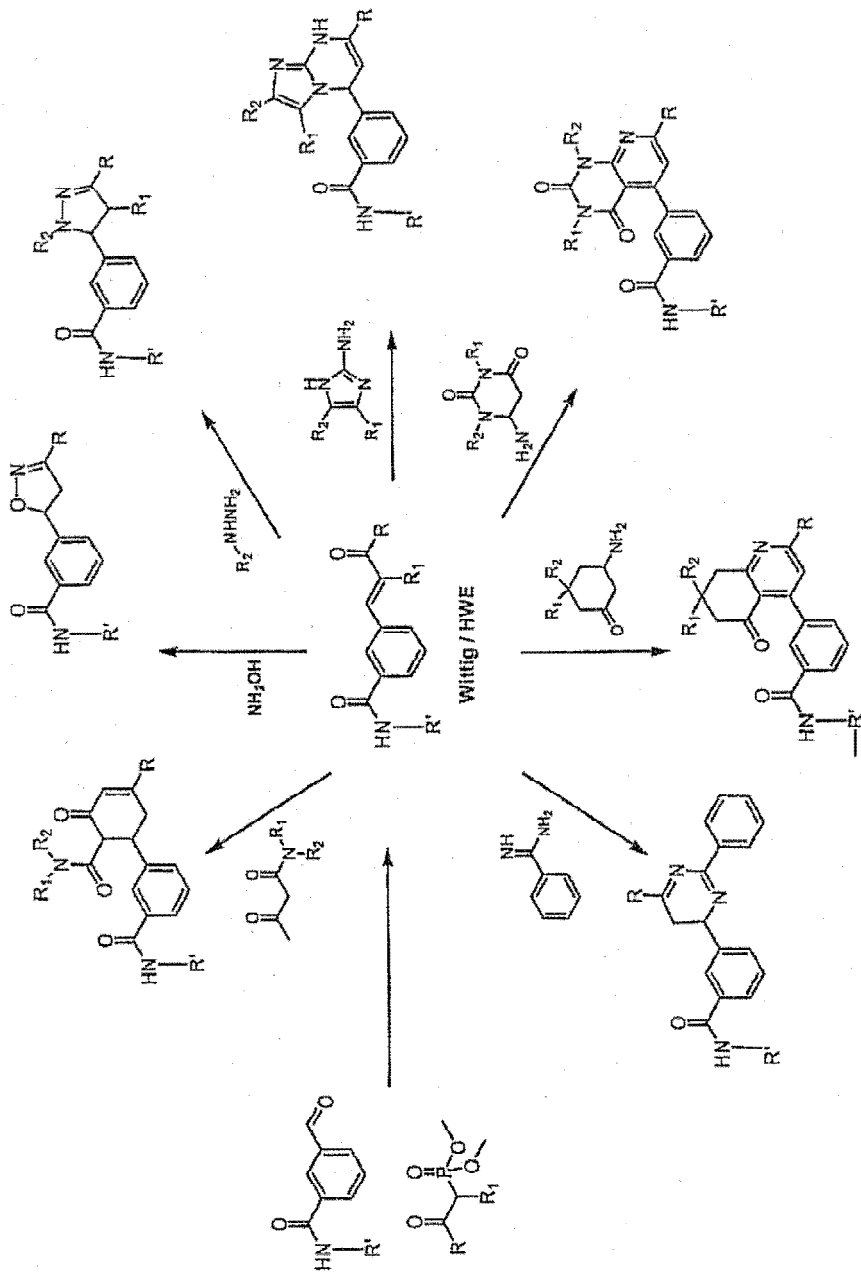


Fig. 11

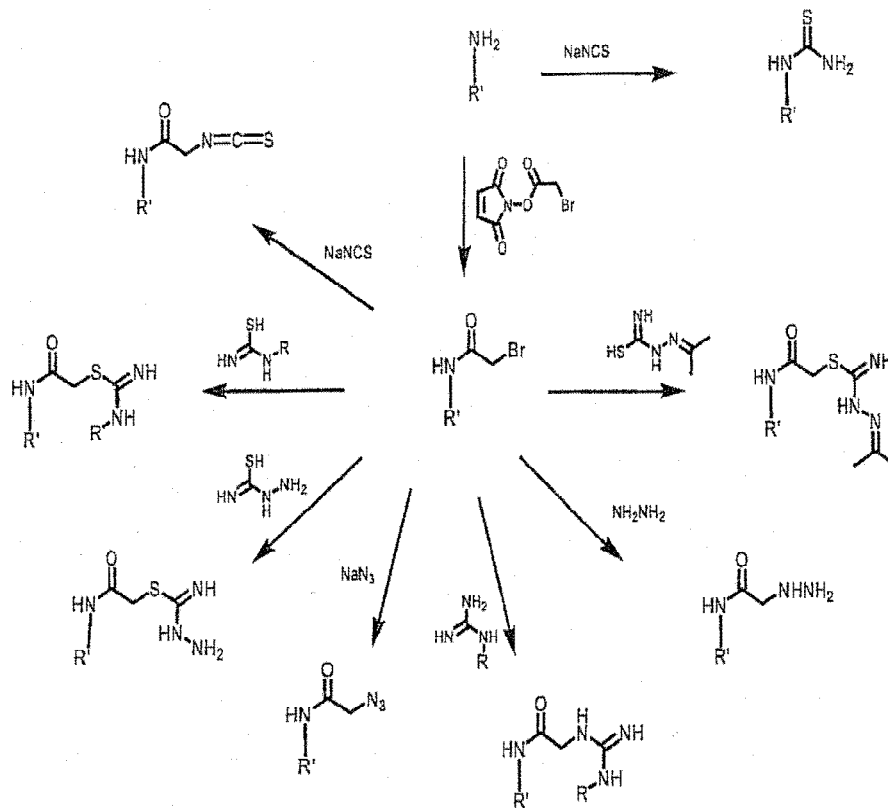


Fig. 12

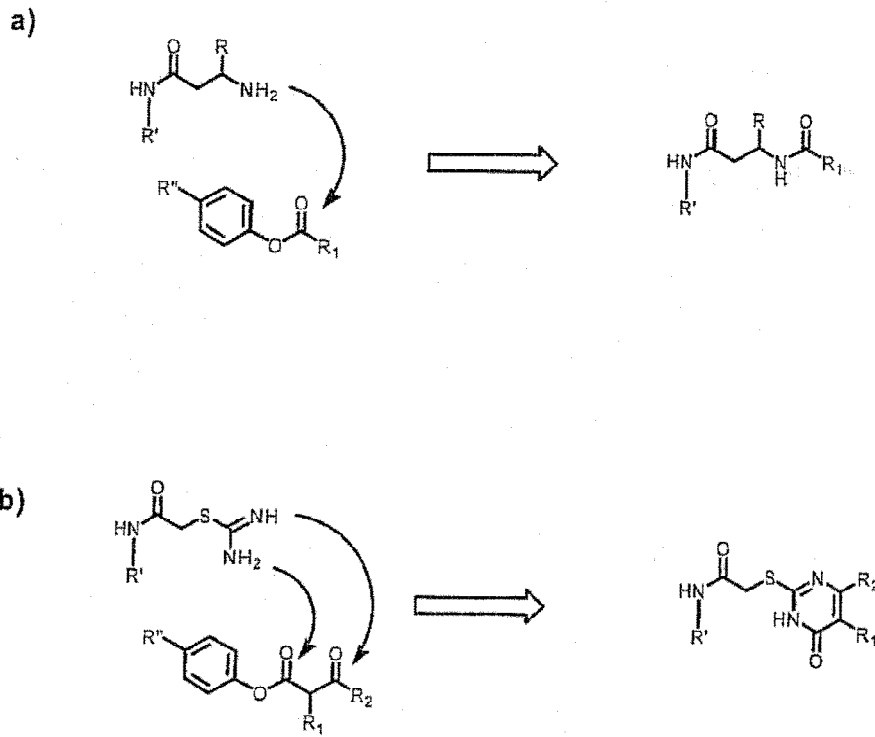


Fig. 13

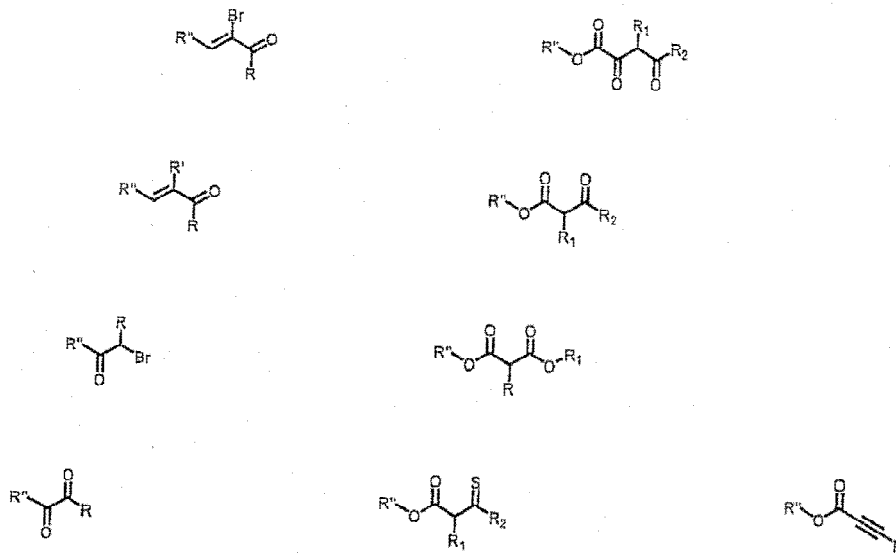


Fig. 14

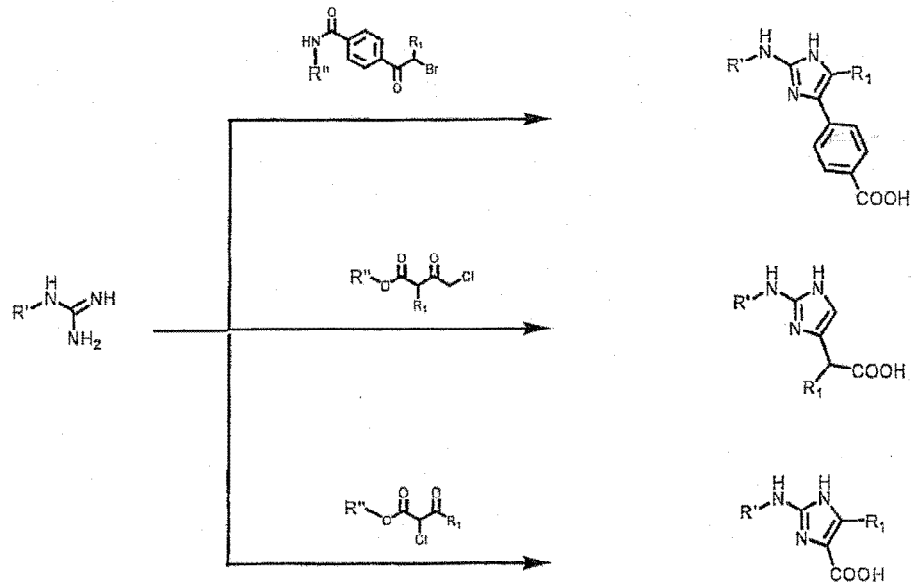


Fig. 15

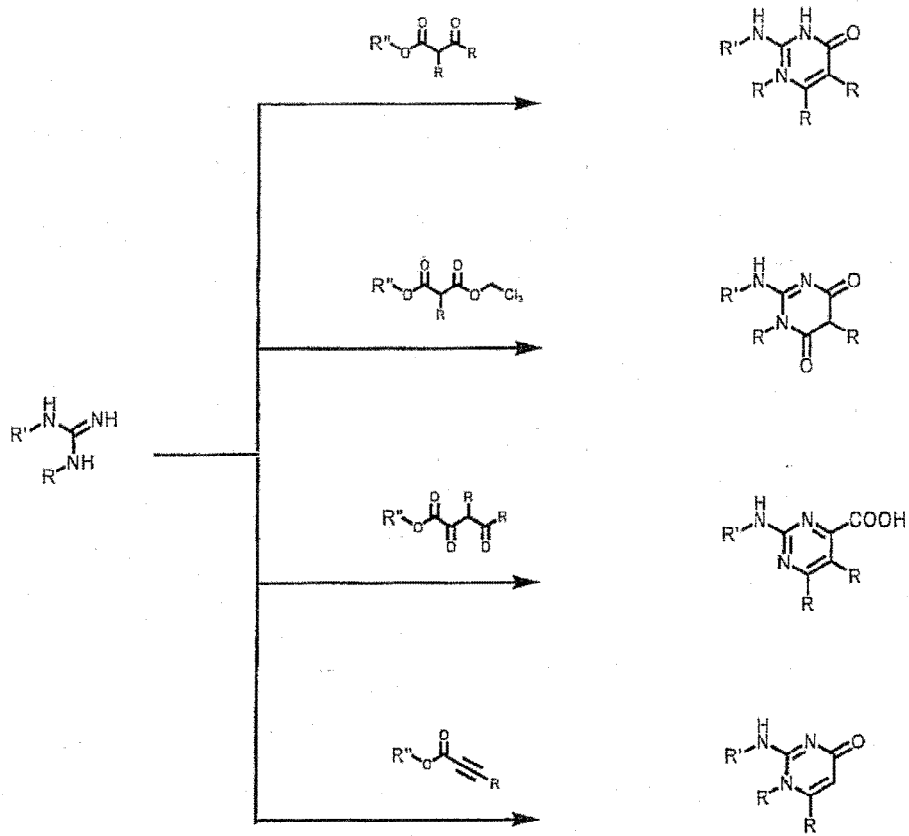


Fig. 16

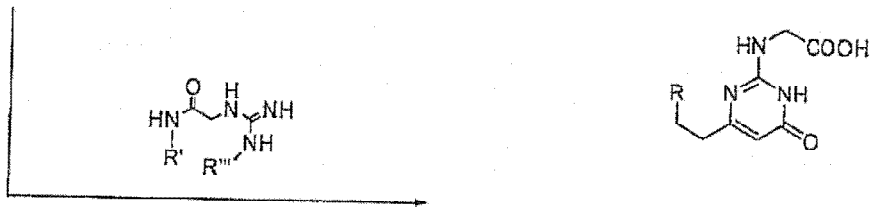


Fig. 17

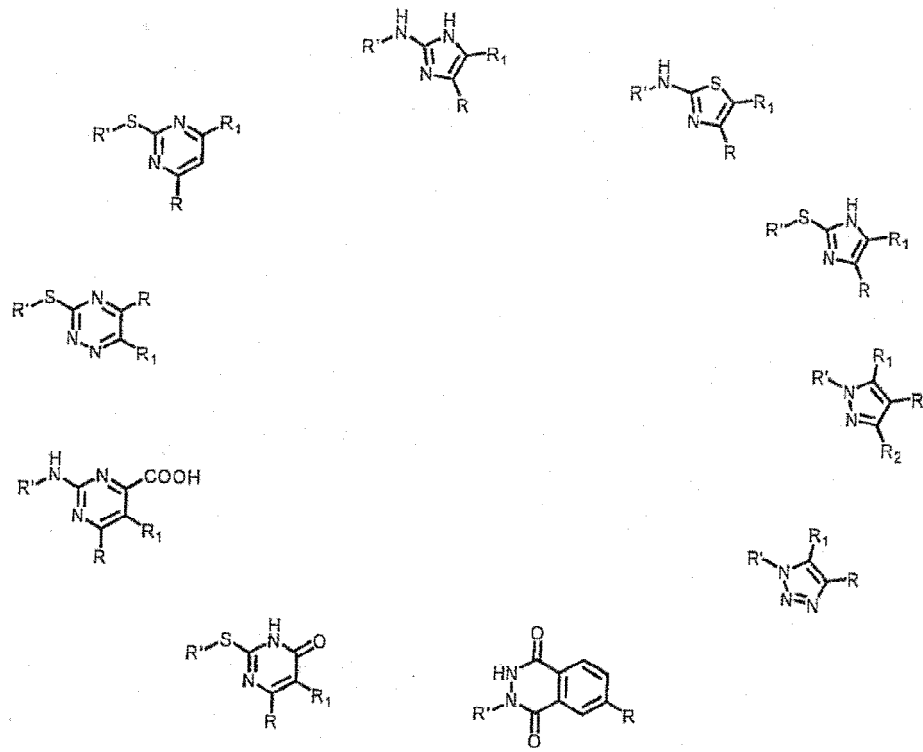


Fig. 18

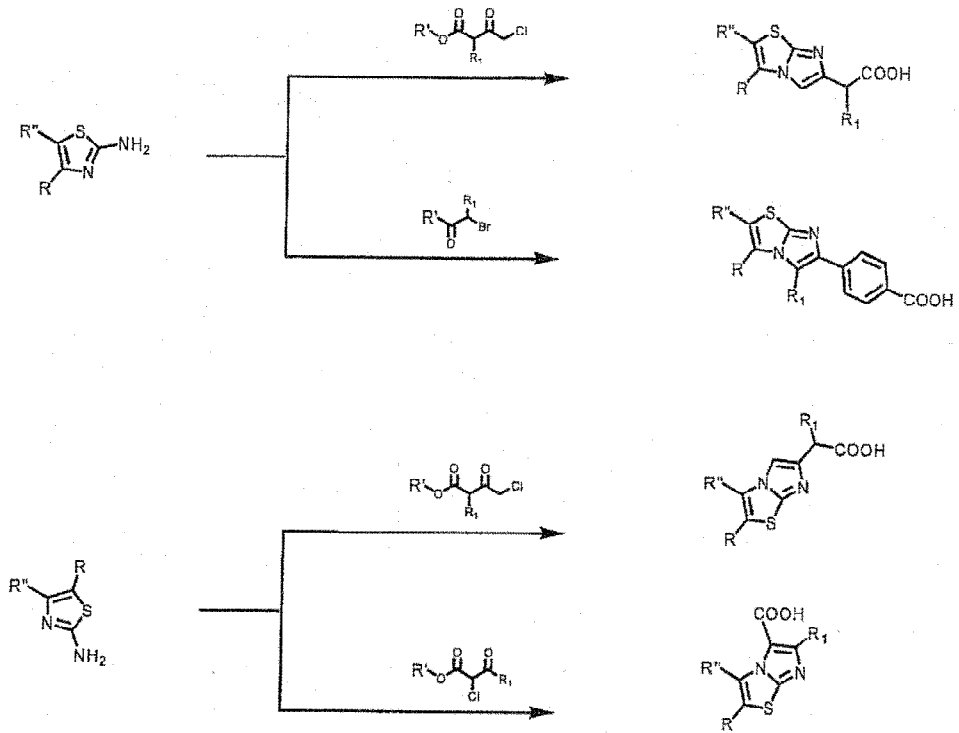


Fig. 19

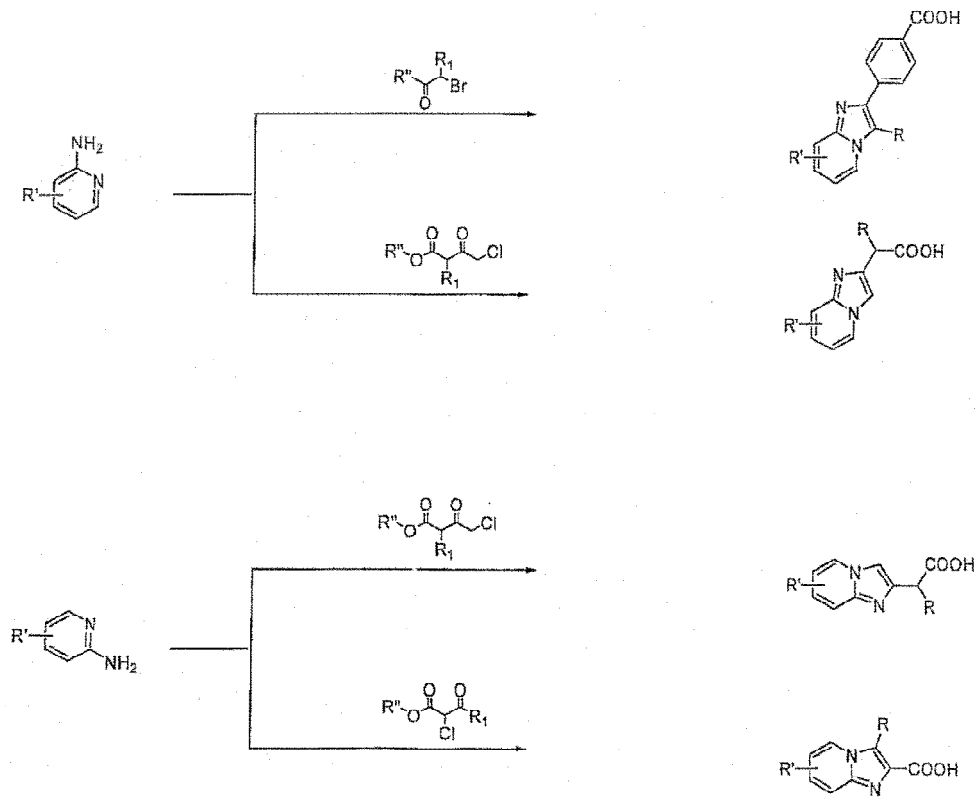


Fig. 20

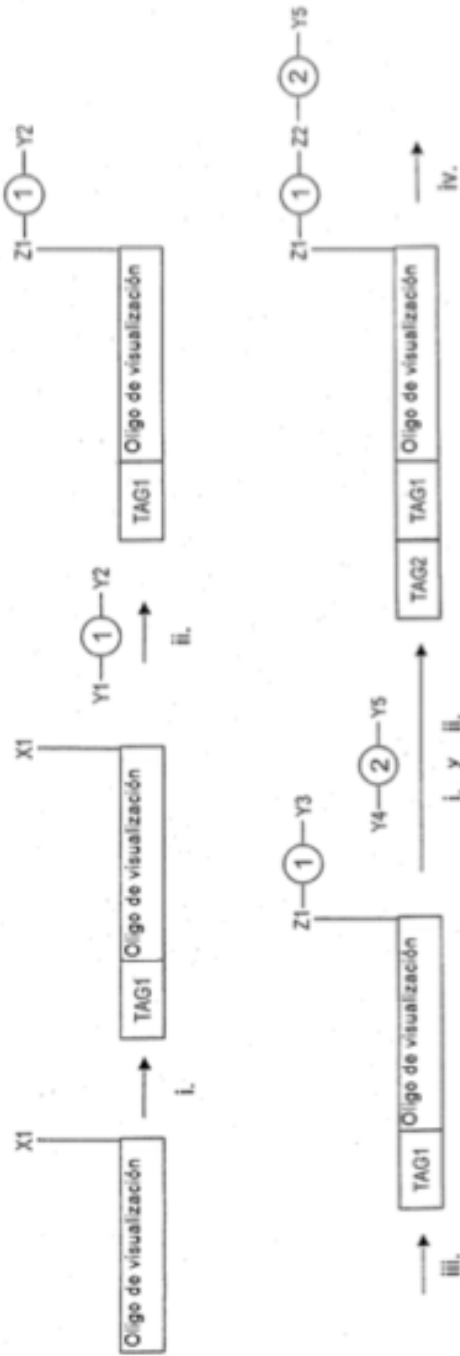


Fig. 22

X_n = Sitio de reacción química
 Y_n = uno o más grupos reactivos capaces de reaccionar con sitio de reacción química o uno o más grupos en uno o más reactivos.
 En otra realización Y_n representa un sitio de reacción química
 Z_n = estructura de producto formado por la reacción de sitio de reacción química X_n y uno o más grupos reactivos Y_n
 n = número
 m = número
 $Y_n - (m) - Y_n$ = Reactivo que comprende una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos (en este ej., dos grupos reactivos se muestran capaces de formar uno o más enlaces a través de una o más reacciones.

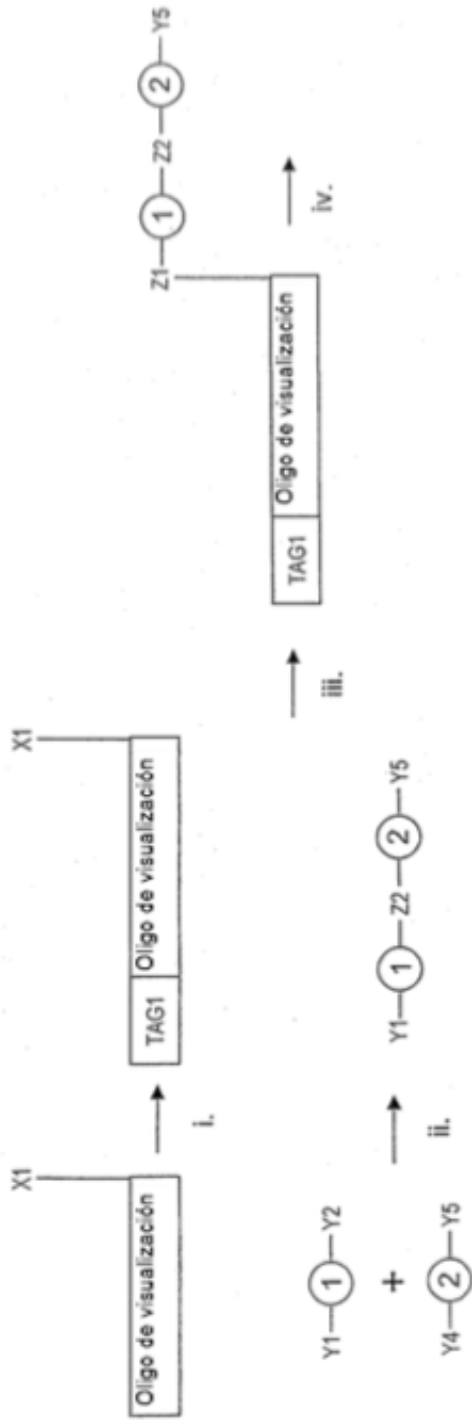


Fig. 23

X_n = Sitio de reacción química

Y_n = uno o más grupos reactivos capaces de reaccionar con sitio de reacción química o uno o más grupos en uno o más reactivos.

En otra realización Y_n representa un sitio de reacción química

Z_n = estructura de producto formado por la reacción de sitio de reacción química X_n y uno o más grupos reactivos Y_n

n = número

m = número

$Y_n-(m)-Y_n$

= Reactivo que comprende una o más entidades químicas y uno o más grupos reactivos (en este ej., dos grupos reactivos se muestran capaces de formar uno o más enlaces a través de una o más reacciones.

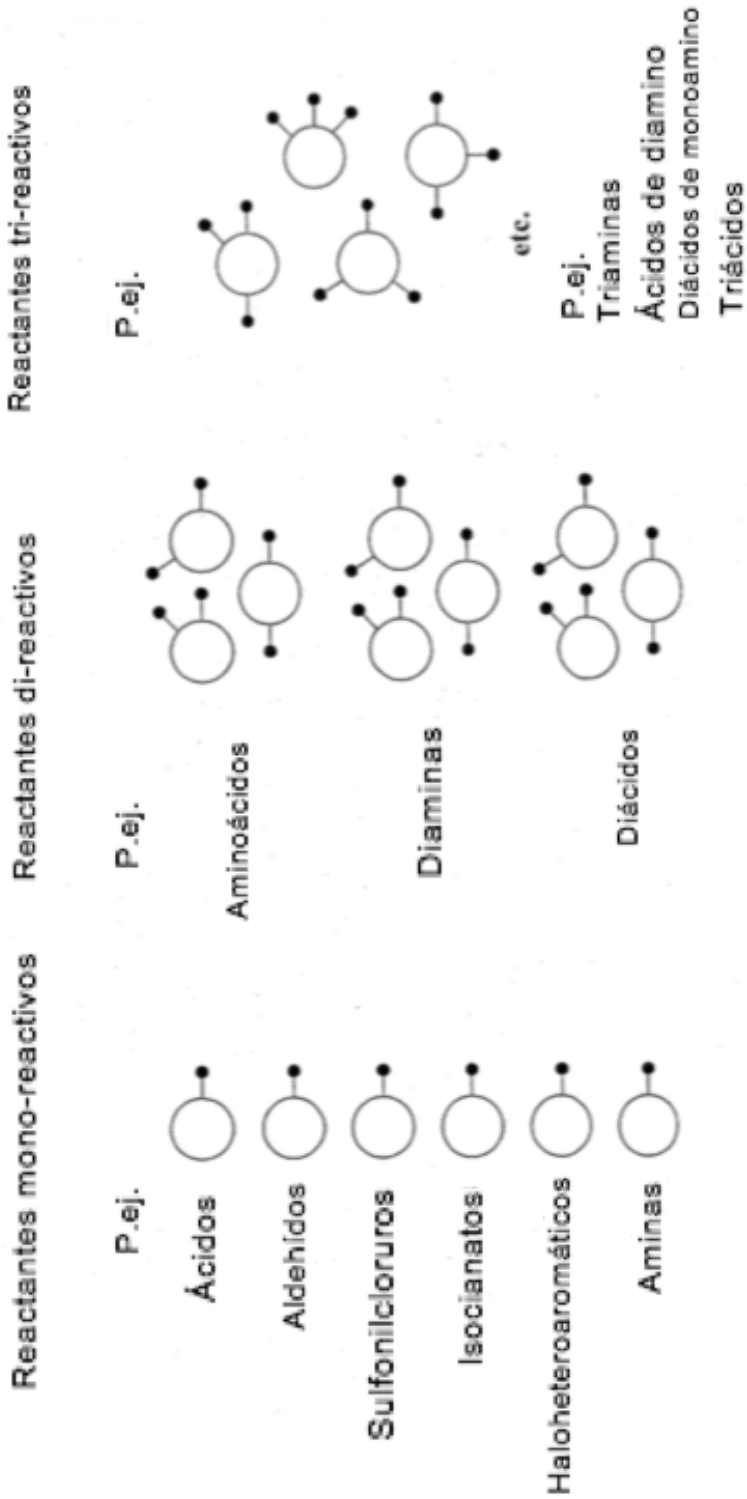
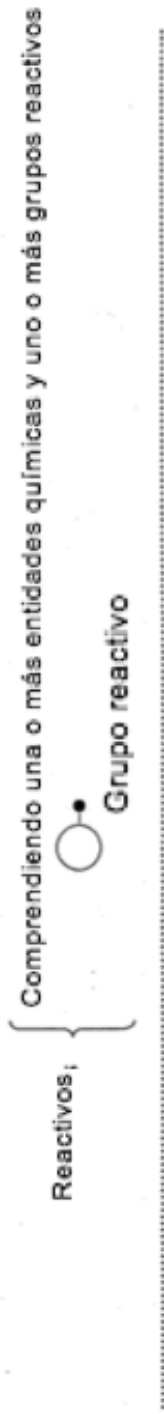


Fig. 24

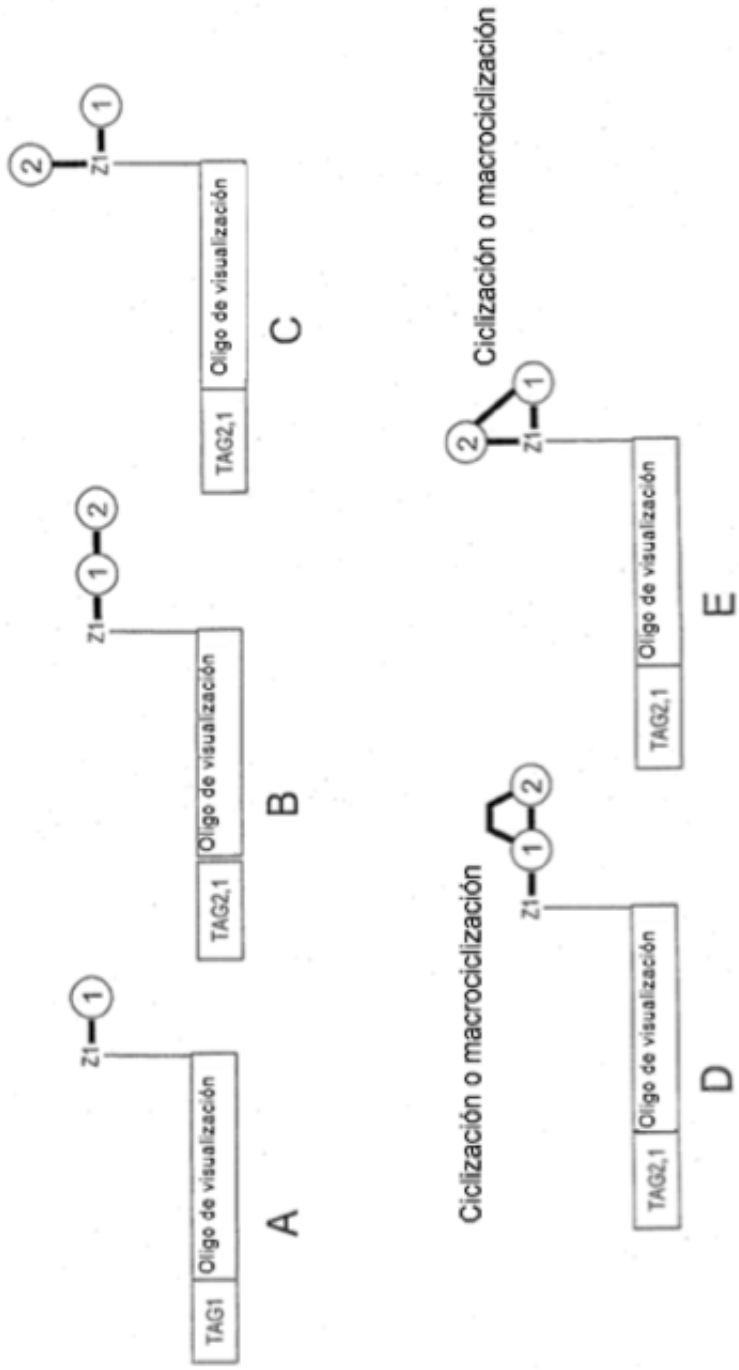


Fig. 25

- (n) = Denota reactivo n
- = Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.
- = Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

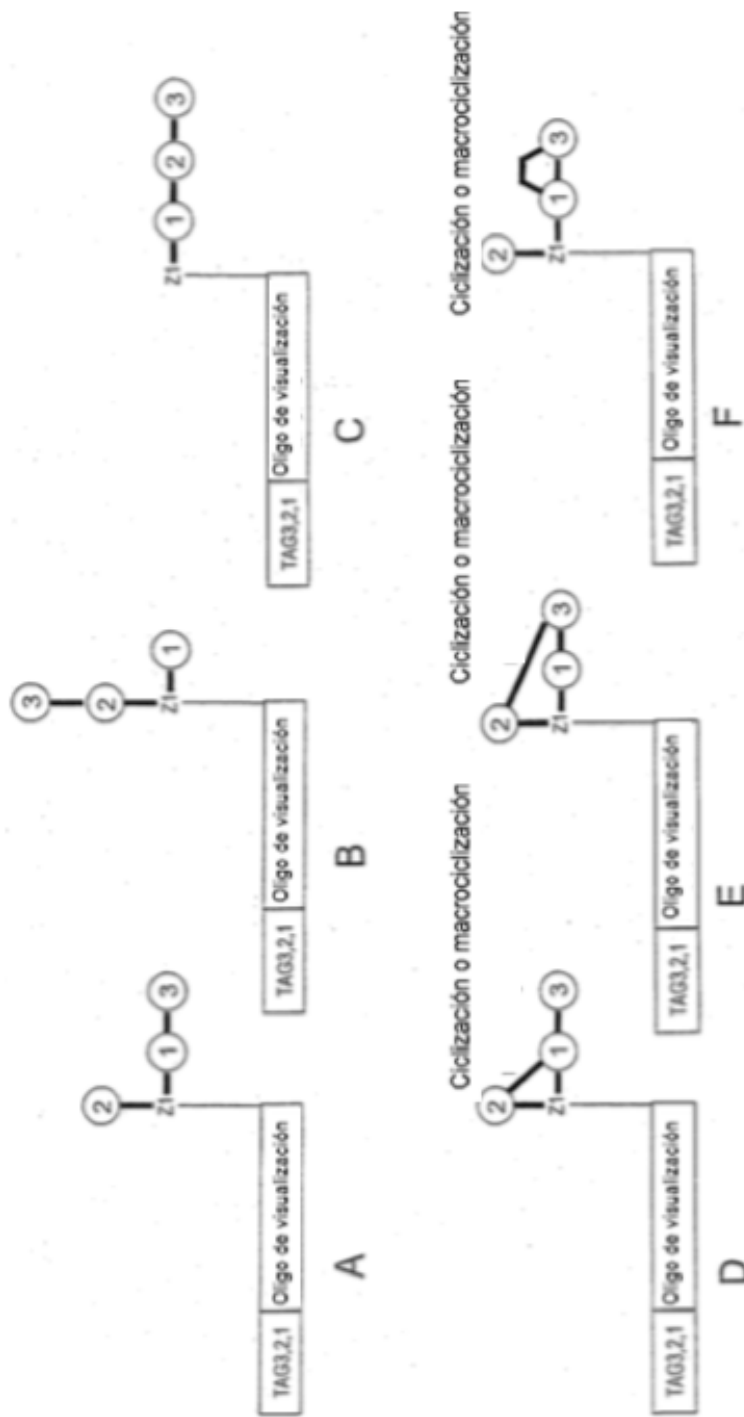


Fig. 26

= Denota reactivo n

= Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos.

Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.

Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

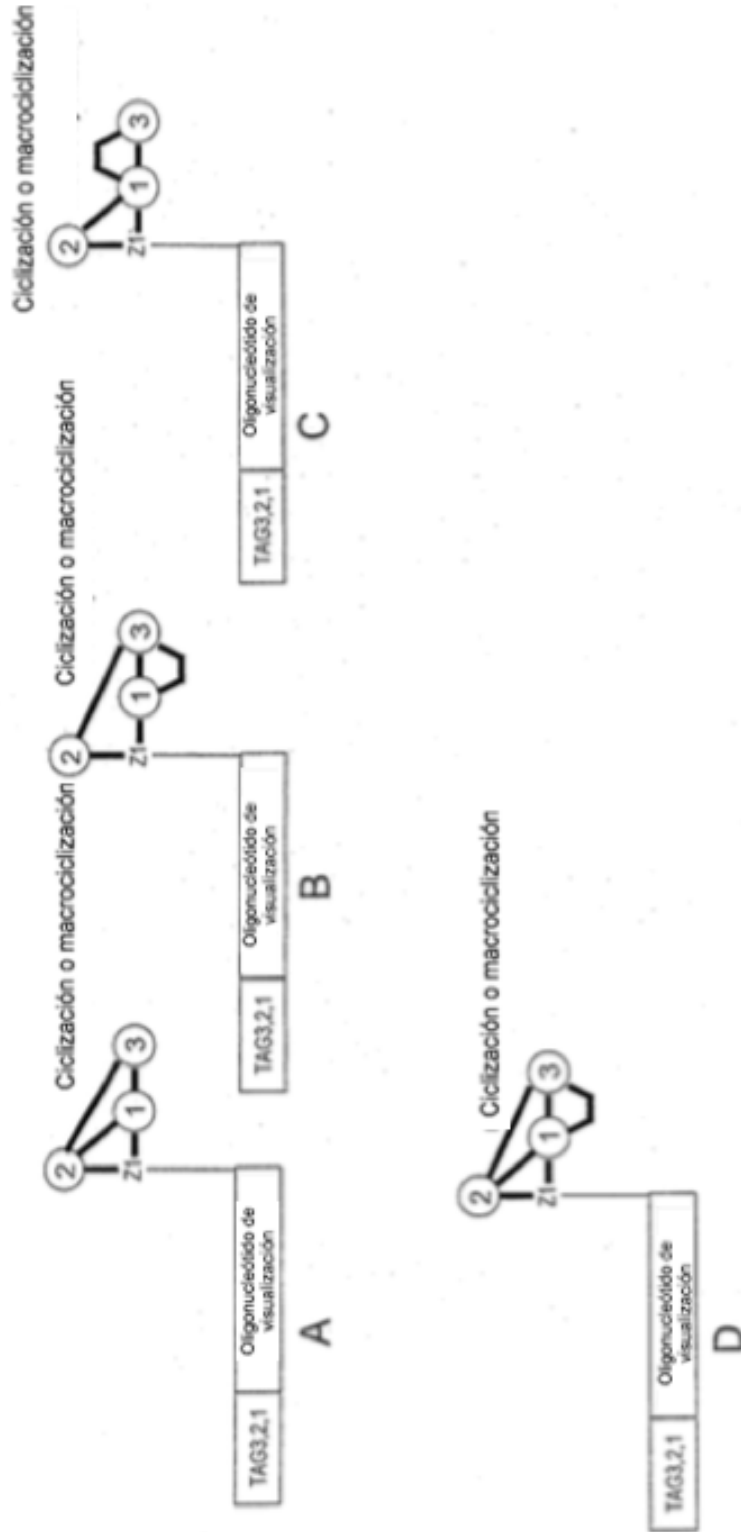


Fig. 27

(n) = Denota reactivo n

— Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.

Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

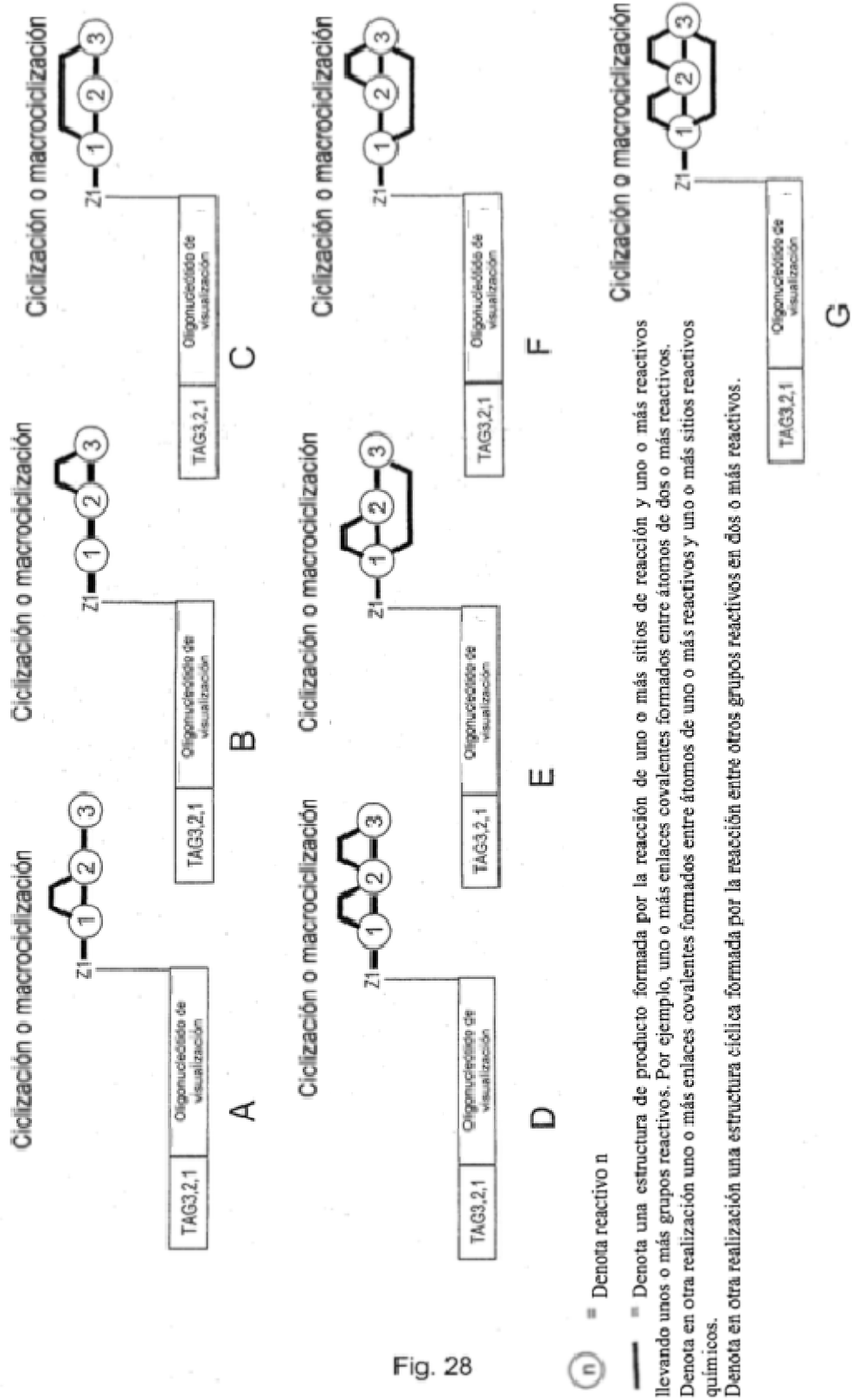


Fig. 28

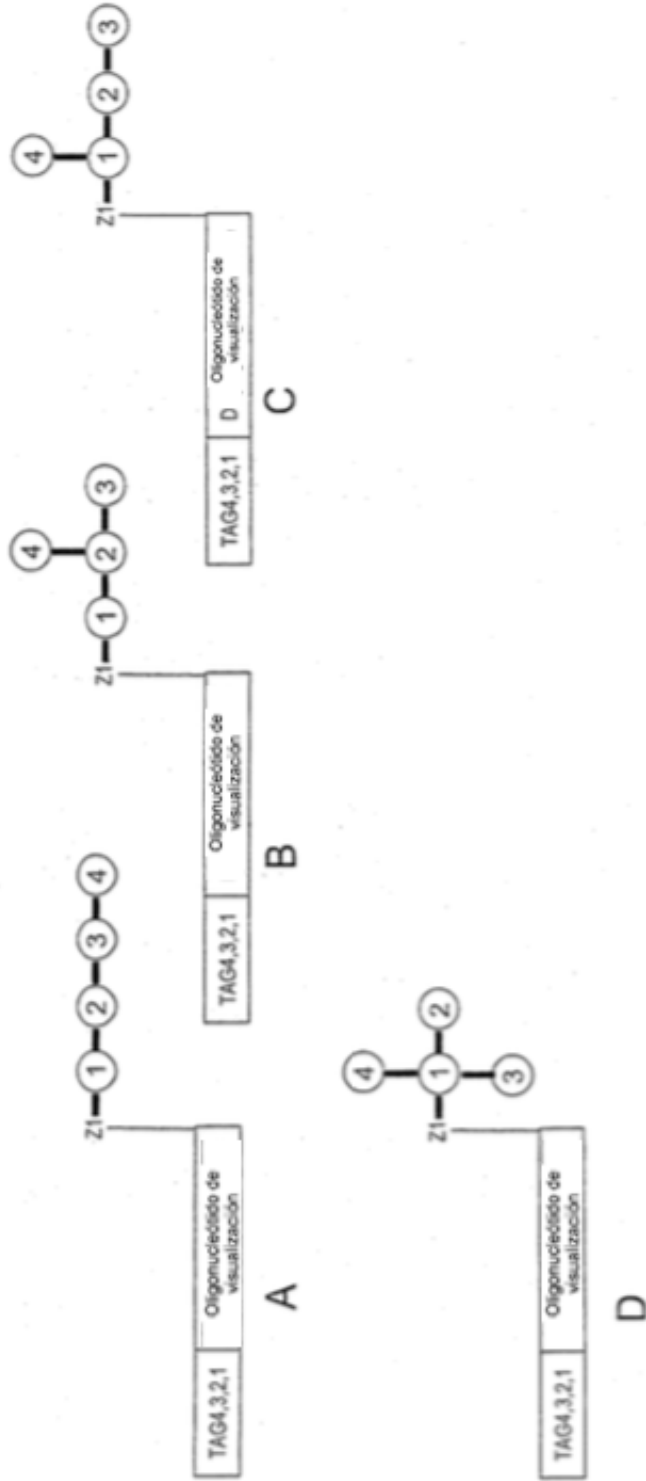


Fig. 29

(n) = Denota reactivo n

— = Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.

Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

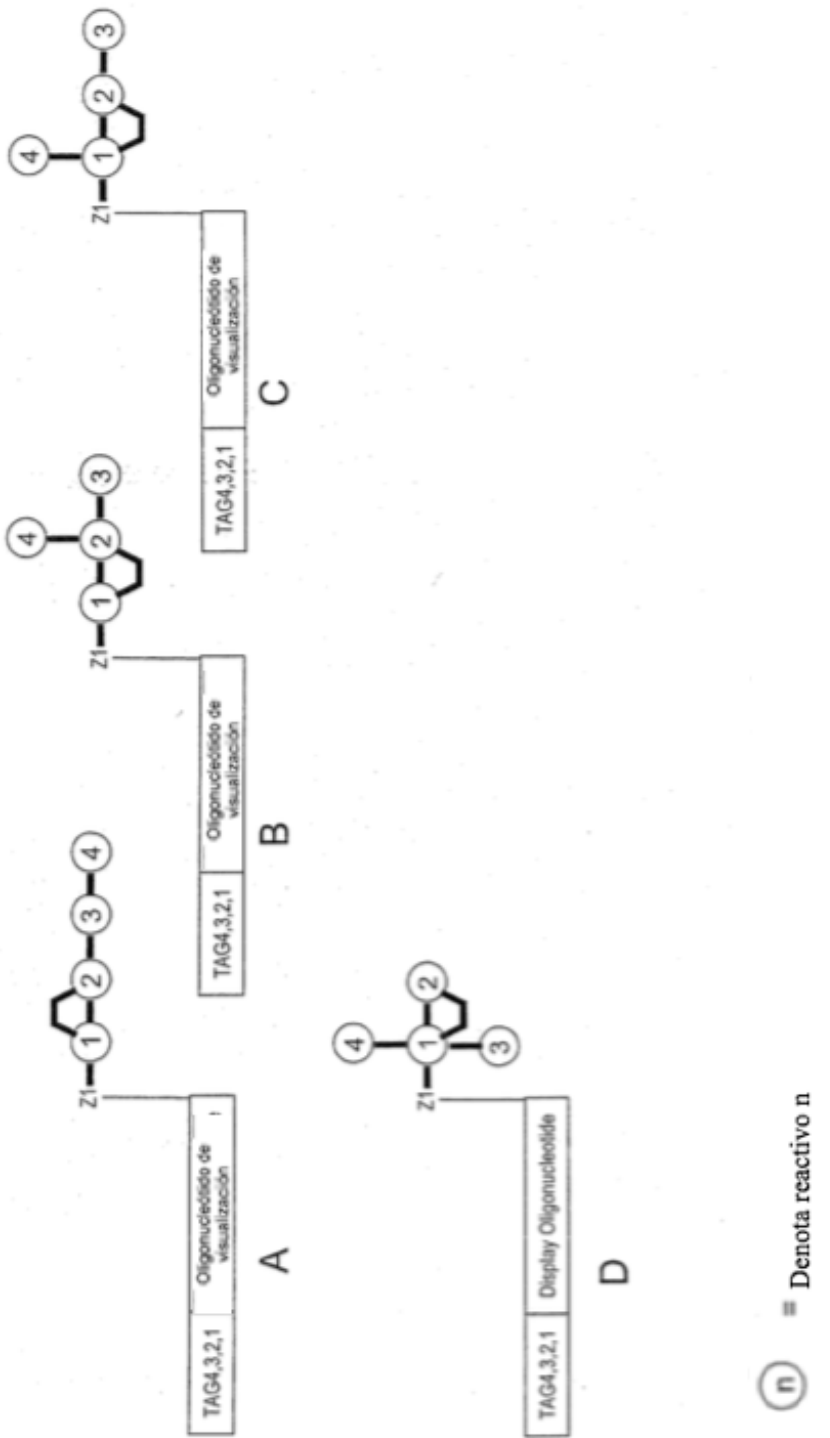


Fig. 30

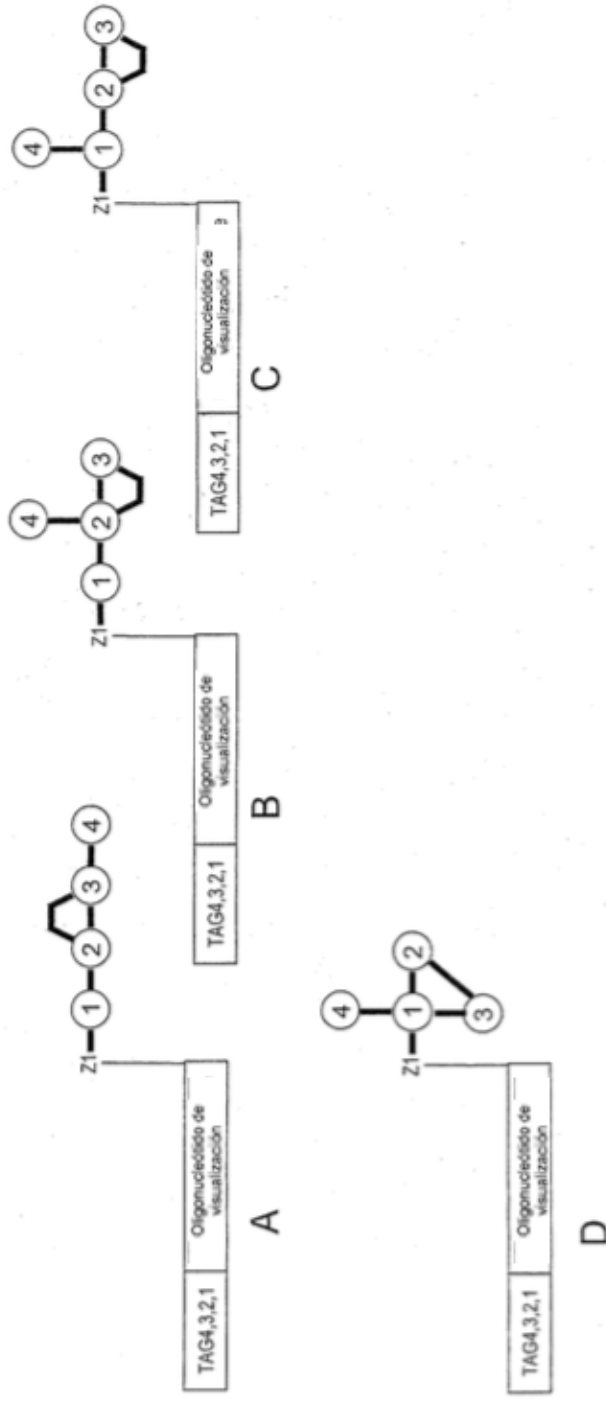
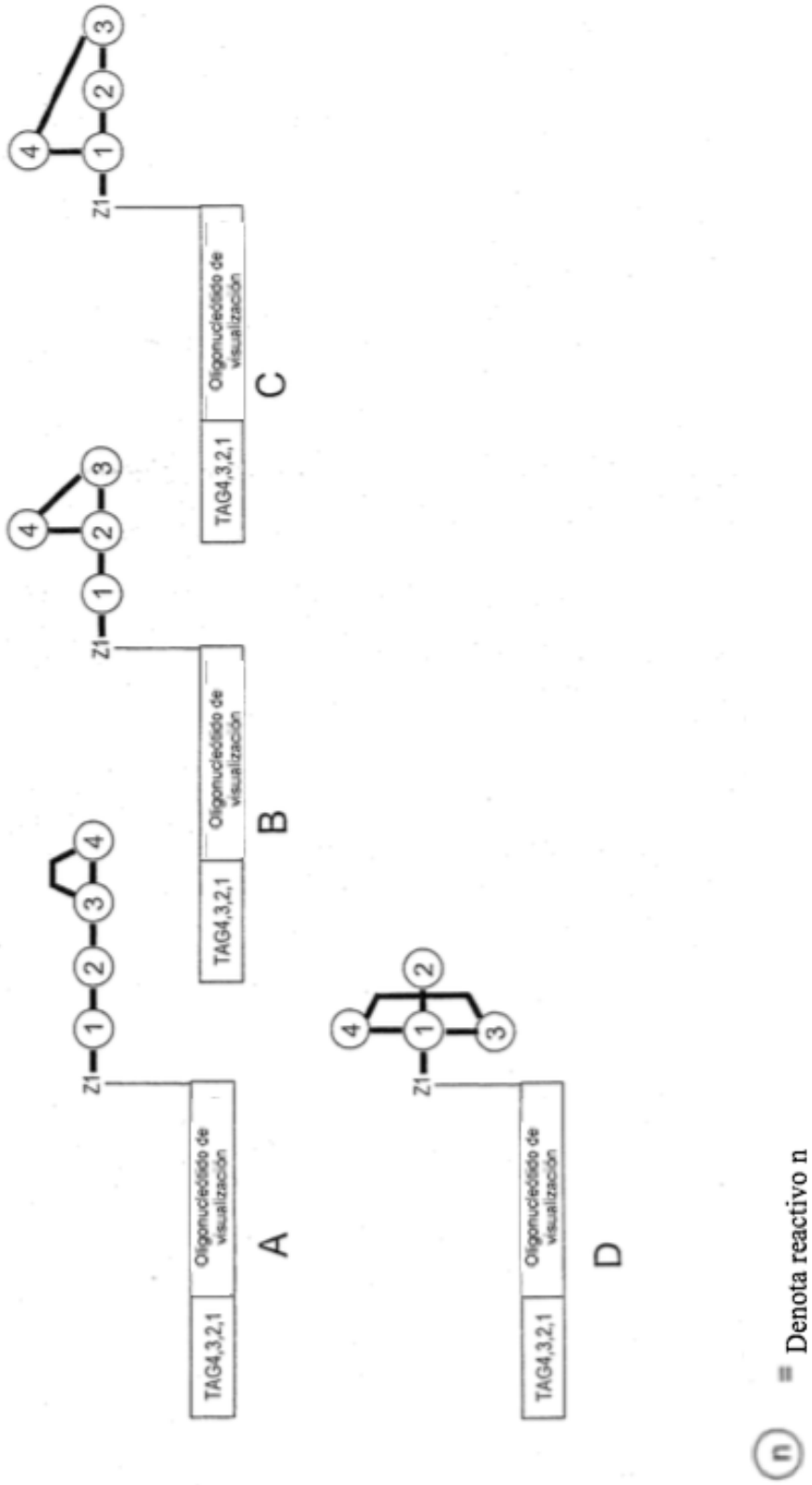


Fig. 31

(n) = Denota reactivo n

— = Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.

Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.



n Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos.
 Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.
 Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

Fig. 32

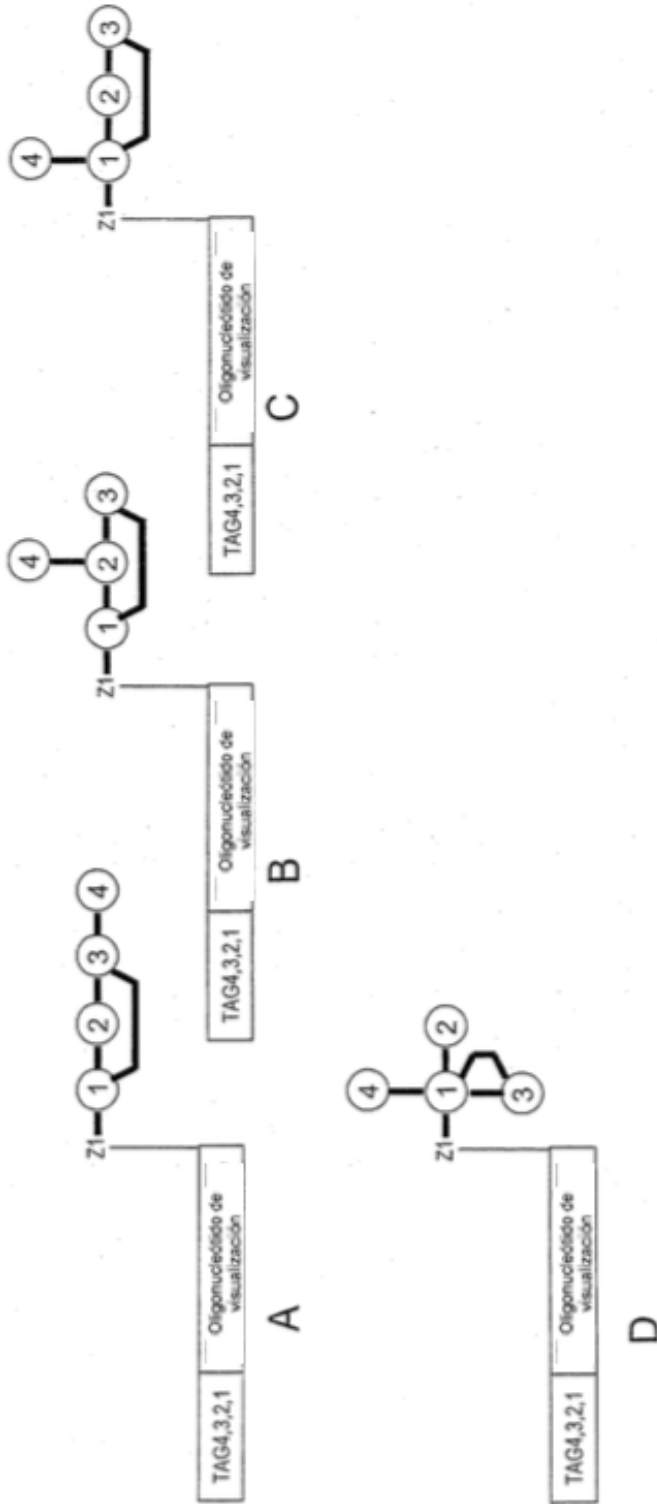


Fig. 33

(n) = Denota reactivo n

— Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.

Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

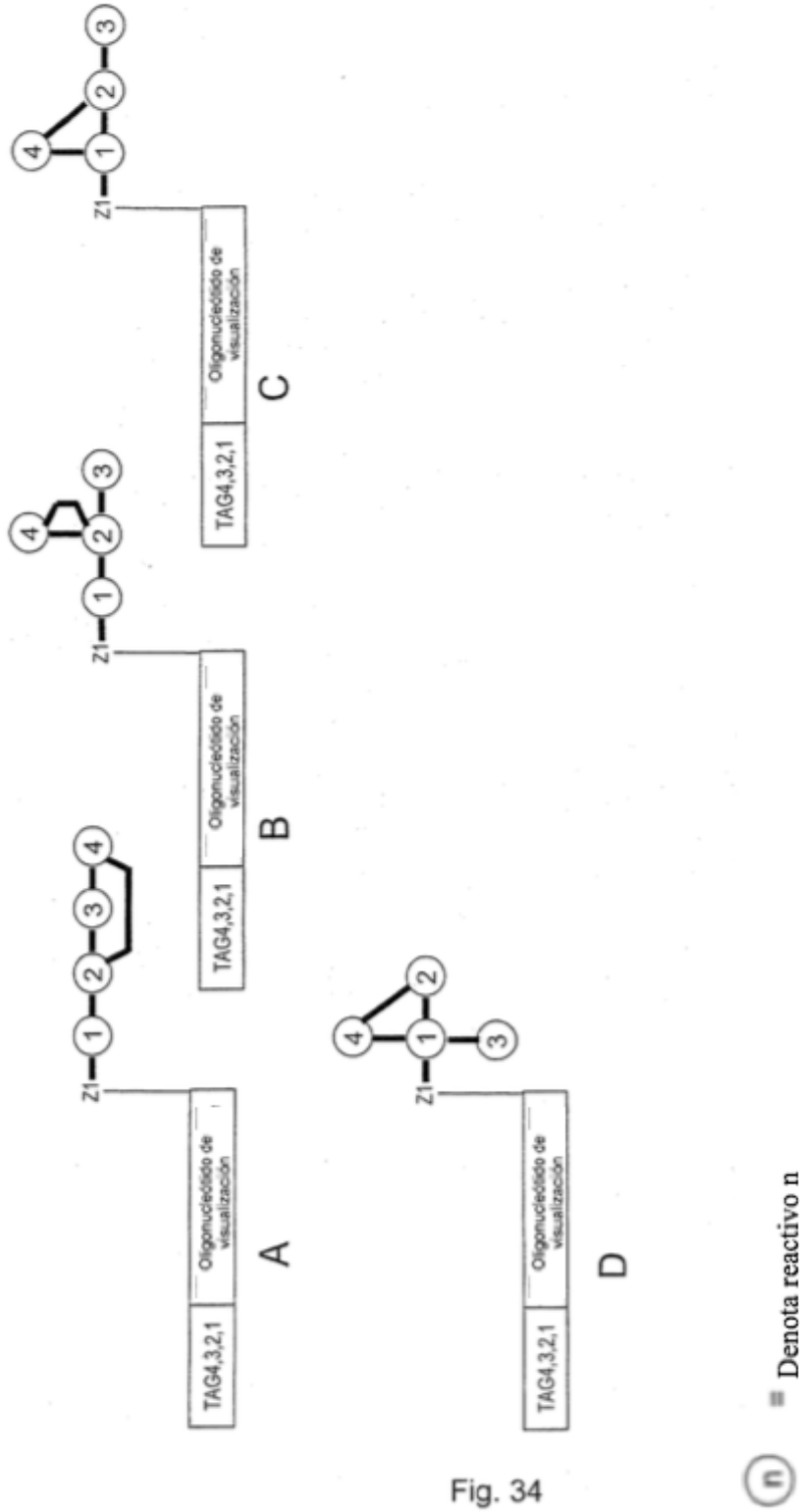


Fig. 34

— Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevándose unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos.
 Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos.
 Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

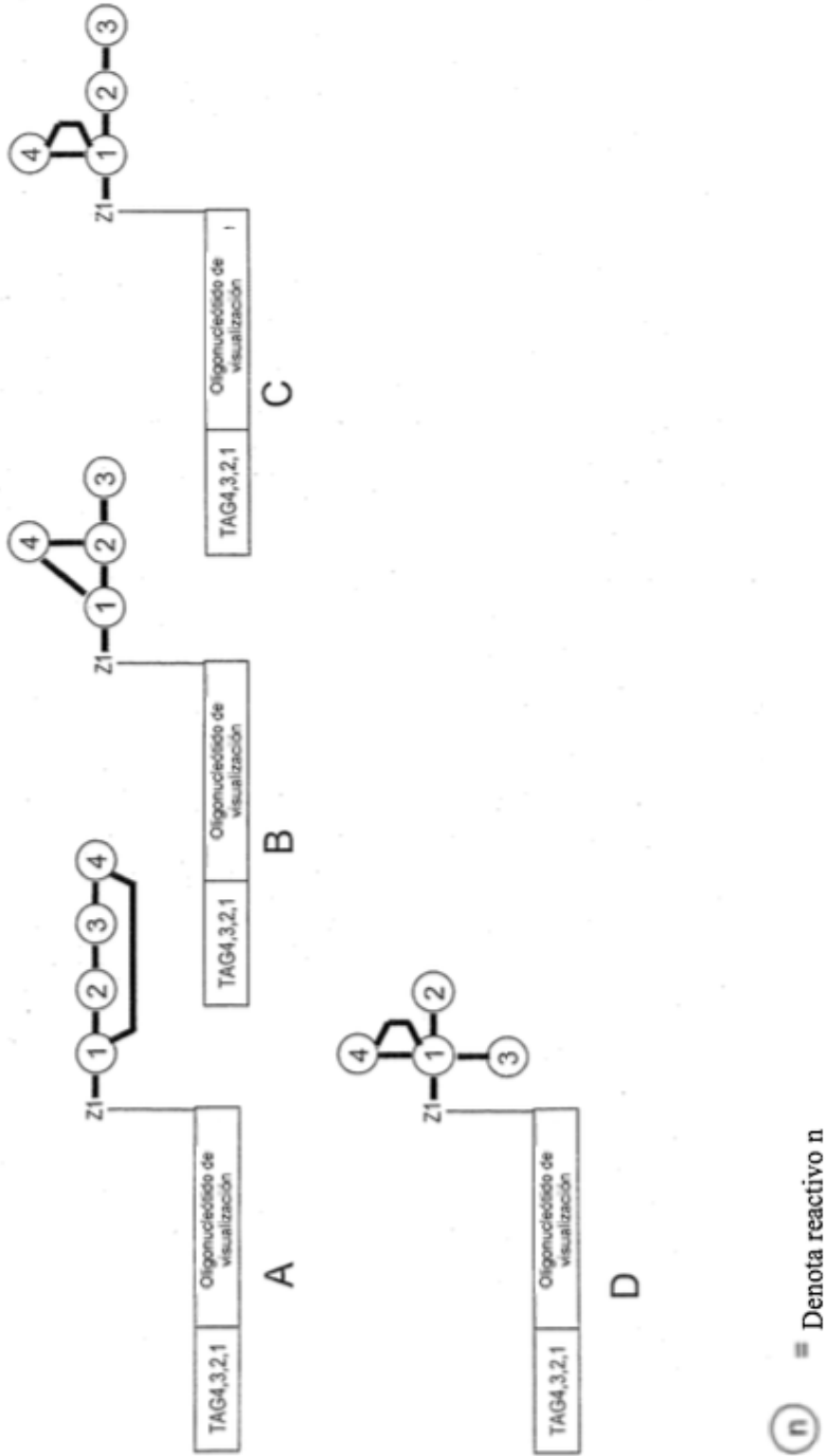


Fig. 35

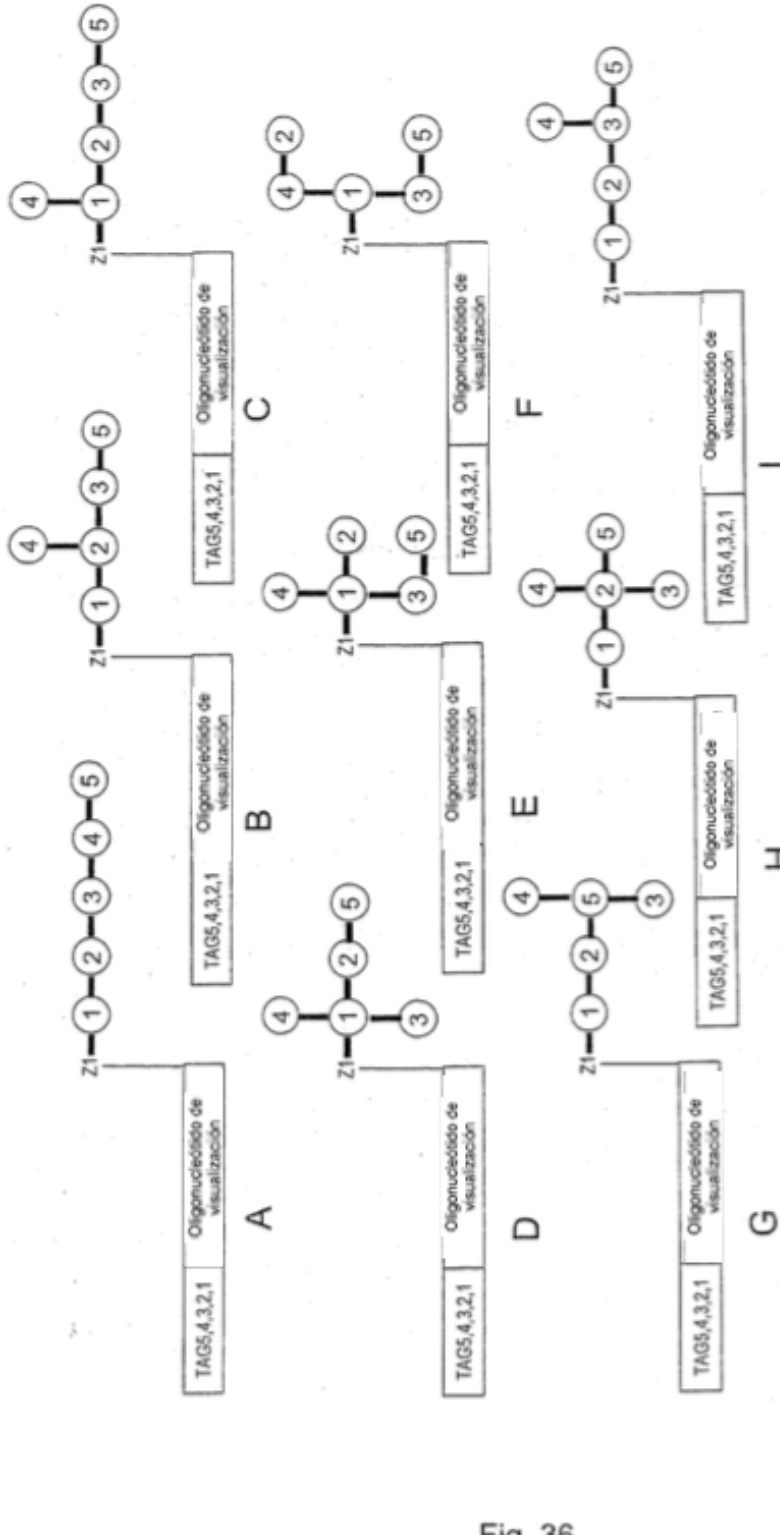


Fig. 36

(n) = Denota reactivo n

— Denota una estructura de producto formada por la reacción de uno o más sitios de reacción y uno o más reactivos llevando unos o más grupos reactivos. Por ejemplo, uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de dos o más reactivos. Denota en otra realización uno o más enlaces covalentes formados entre átomos de uno o más reactivos y uno o más sitios reactivos químicos. Denota en otra realización una estructura cíclica formada por la reacción entre otros grupos reactivos en dos o más reactivos.

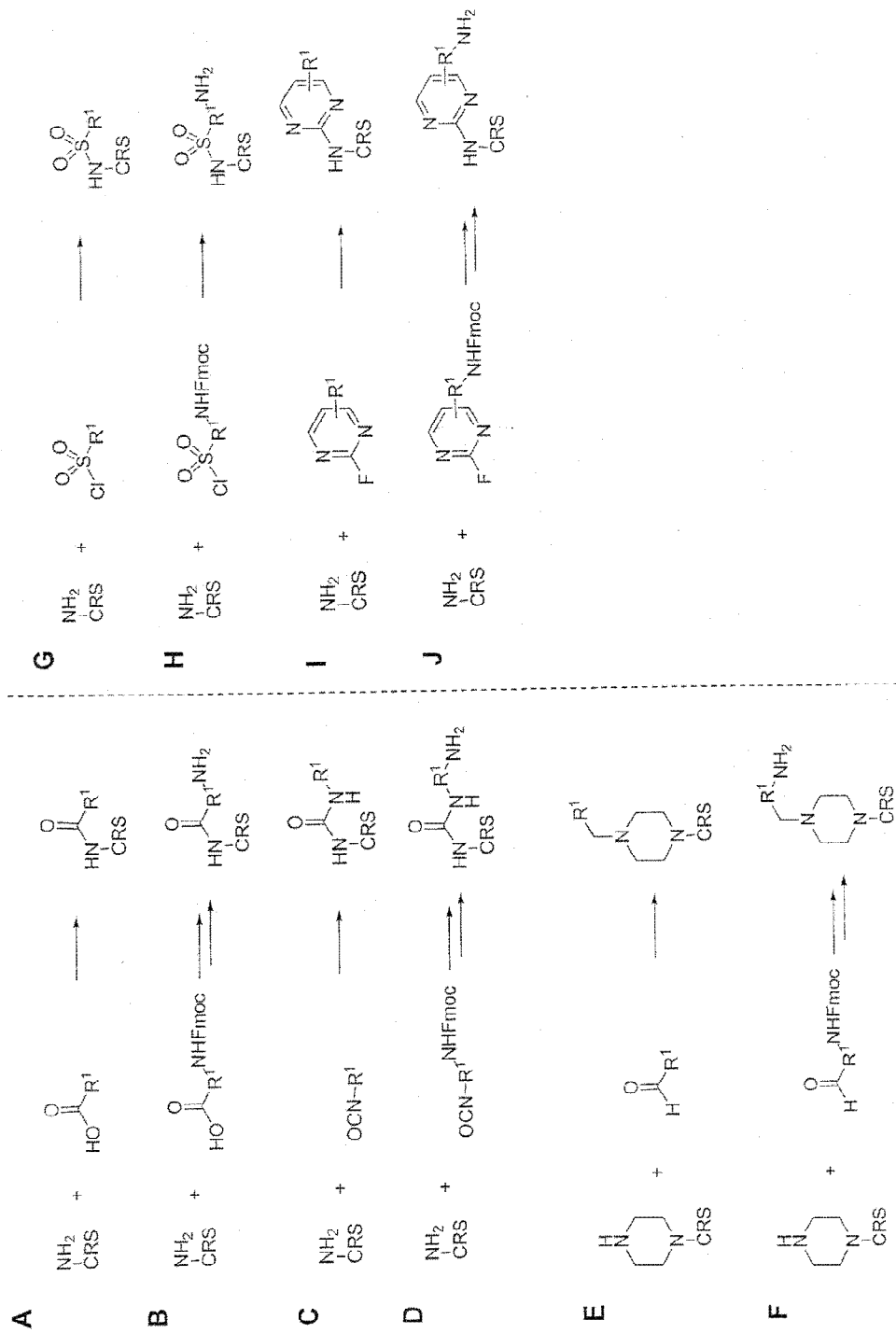


Fig. 37

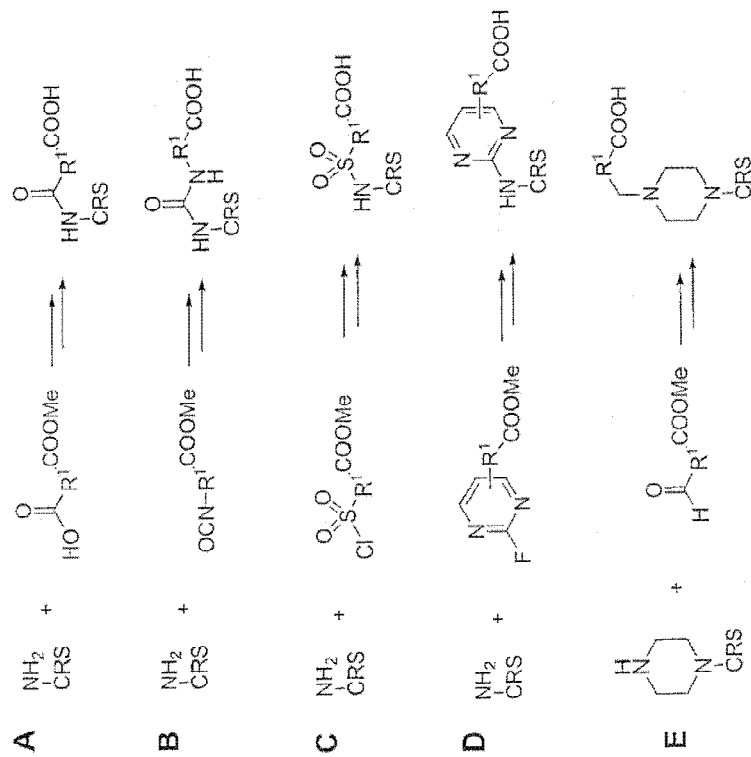
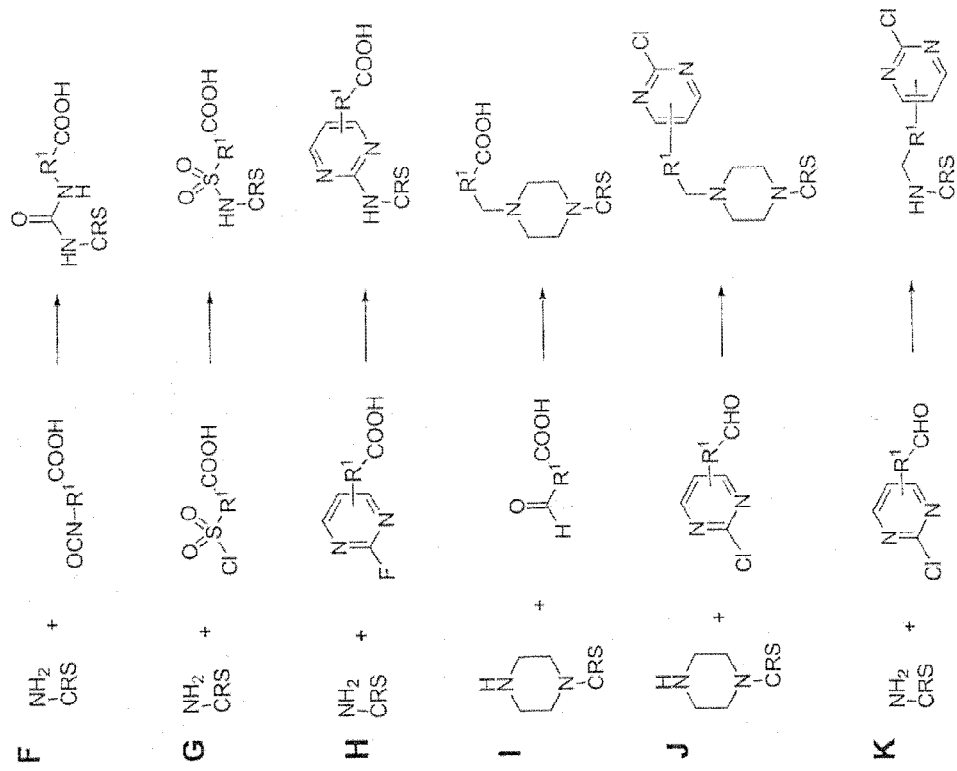


Fig. 38

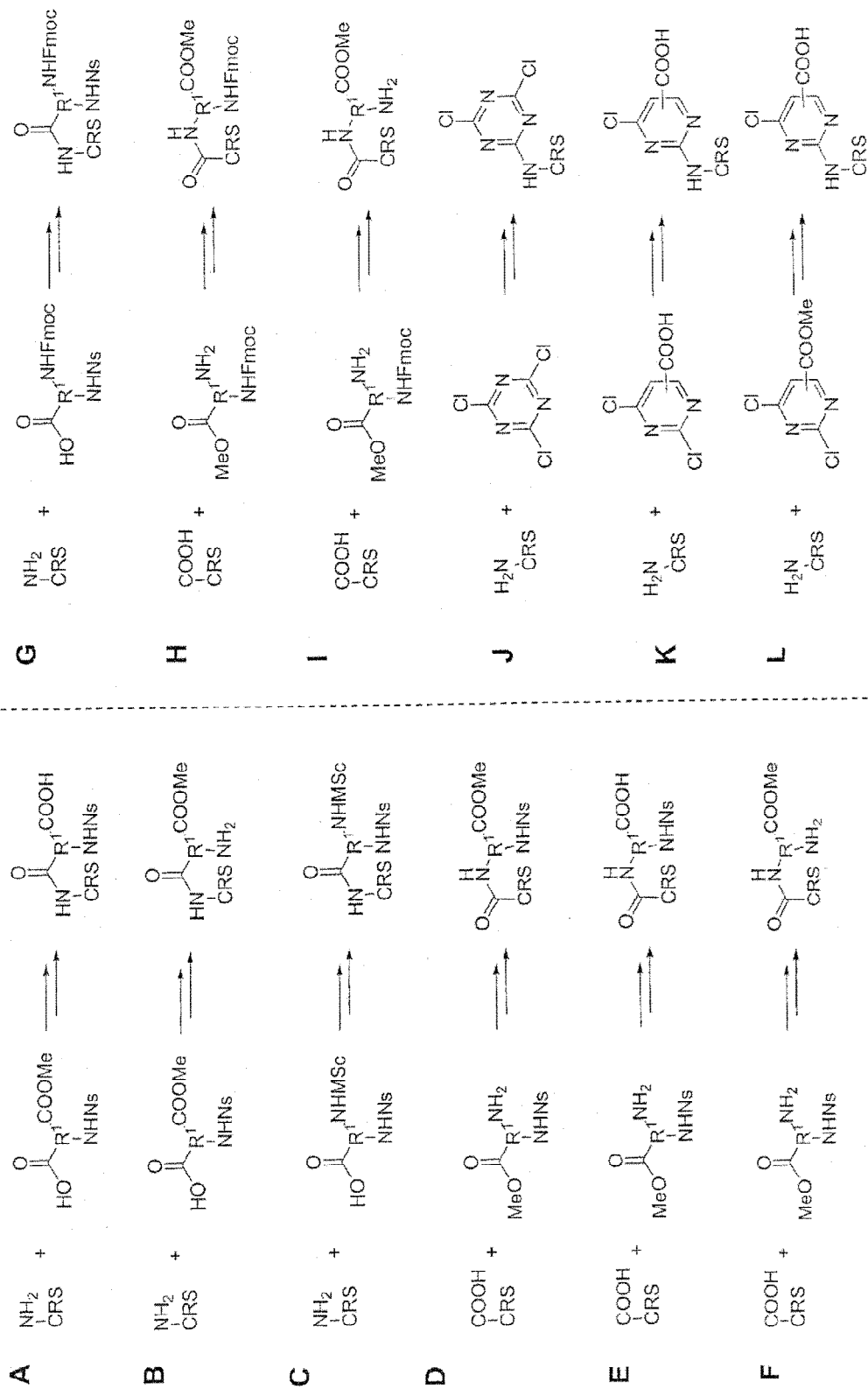


Fig. 39

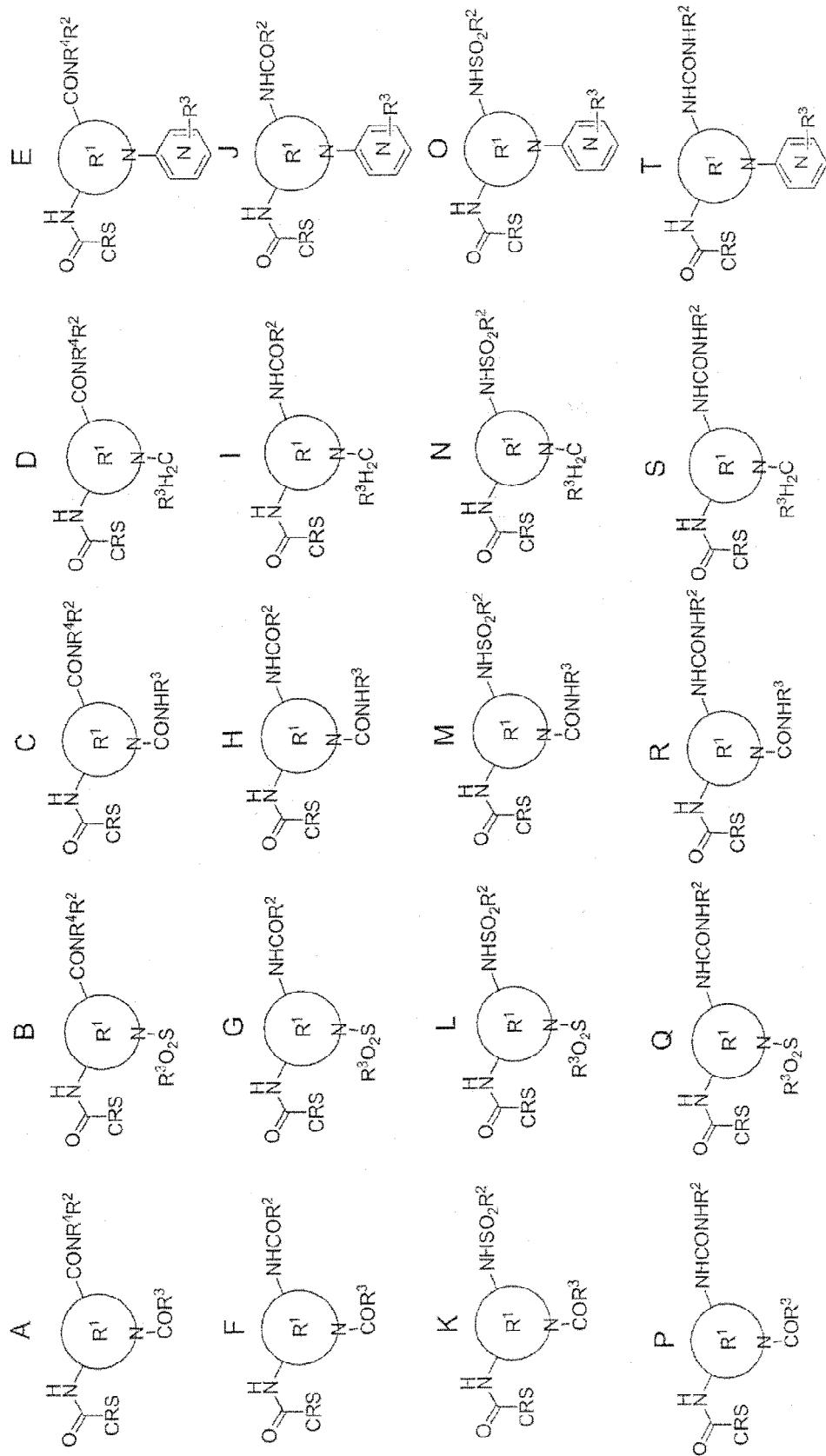


Fig. 40

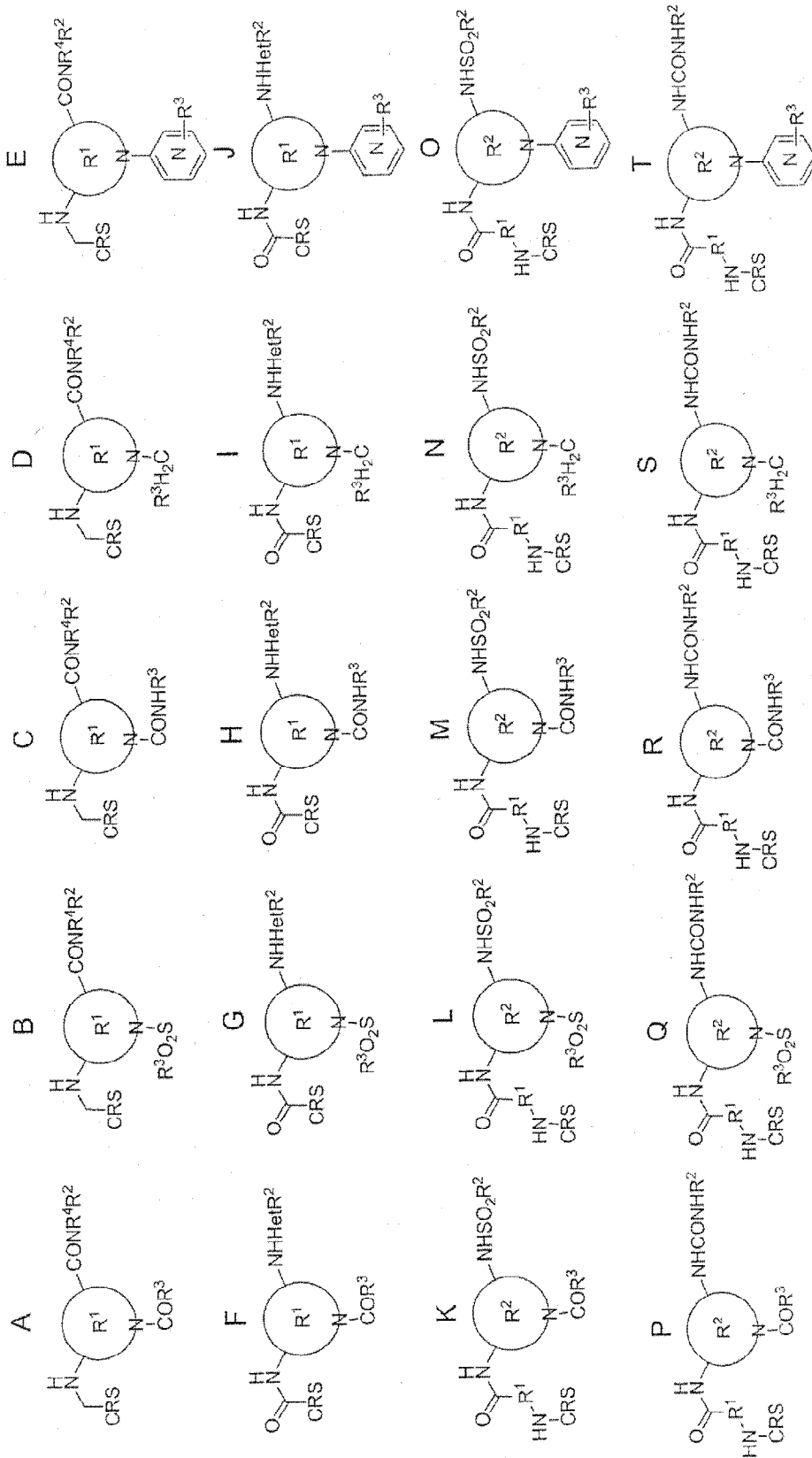


Fig. 41

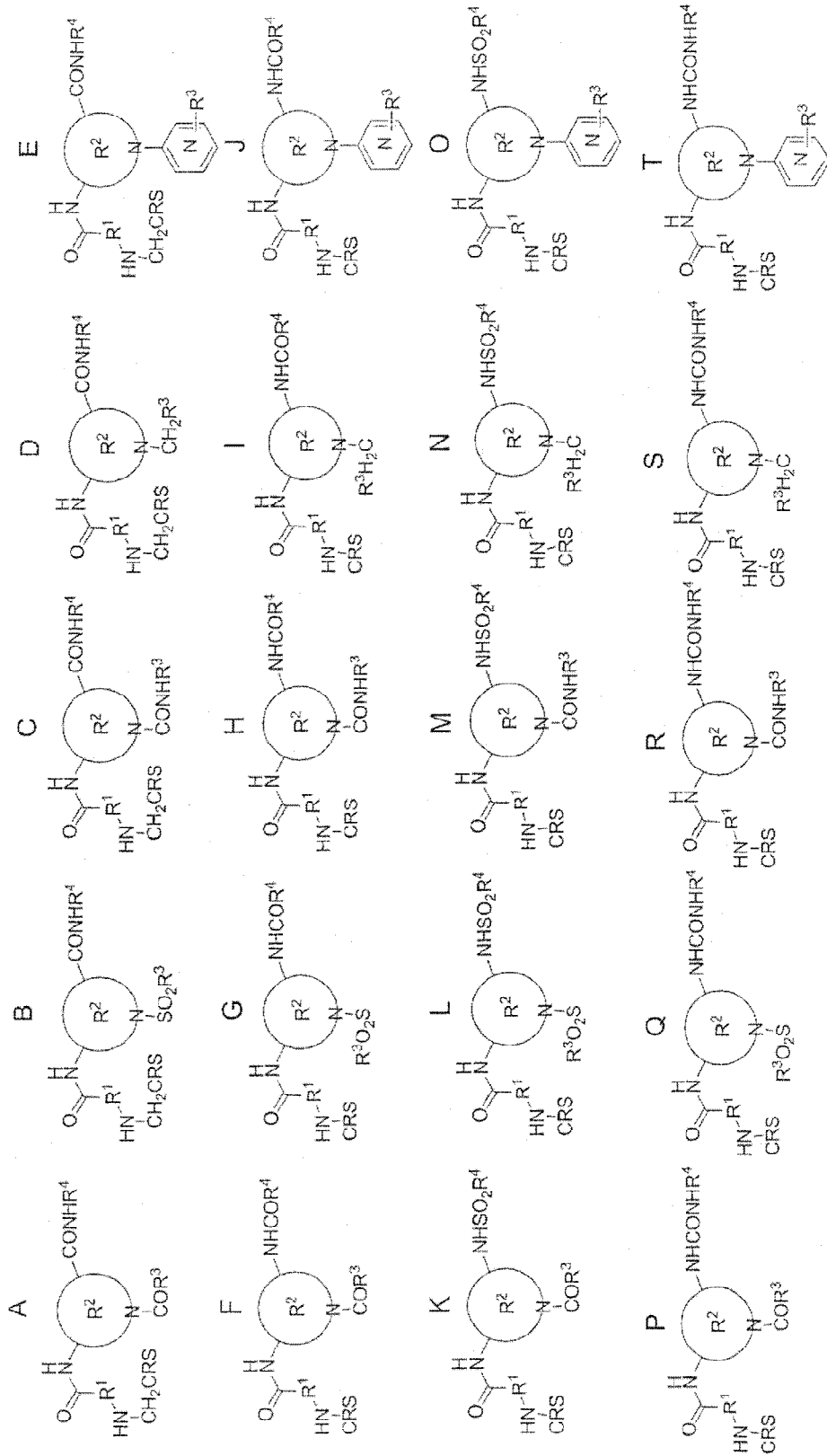


Fig. 42

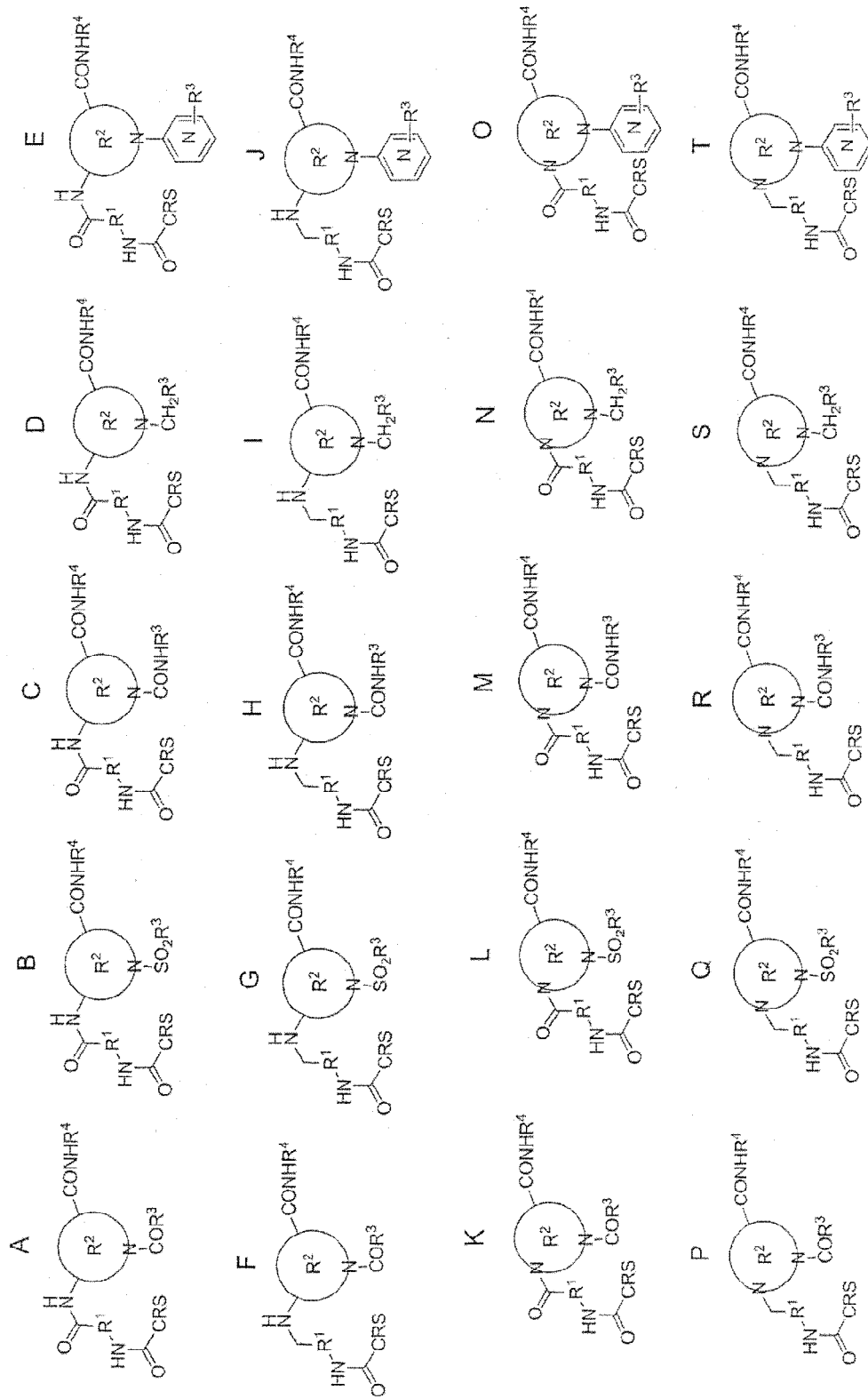


Fig. 43

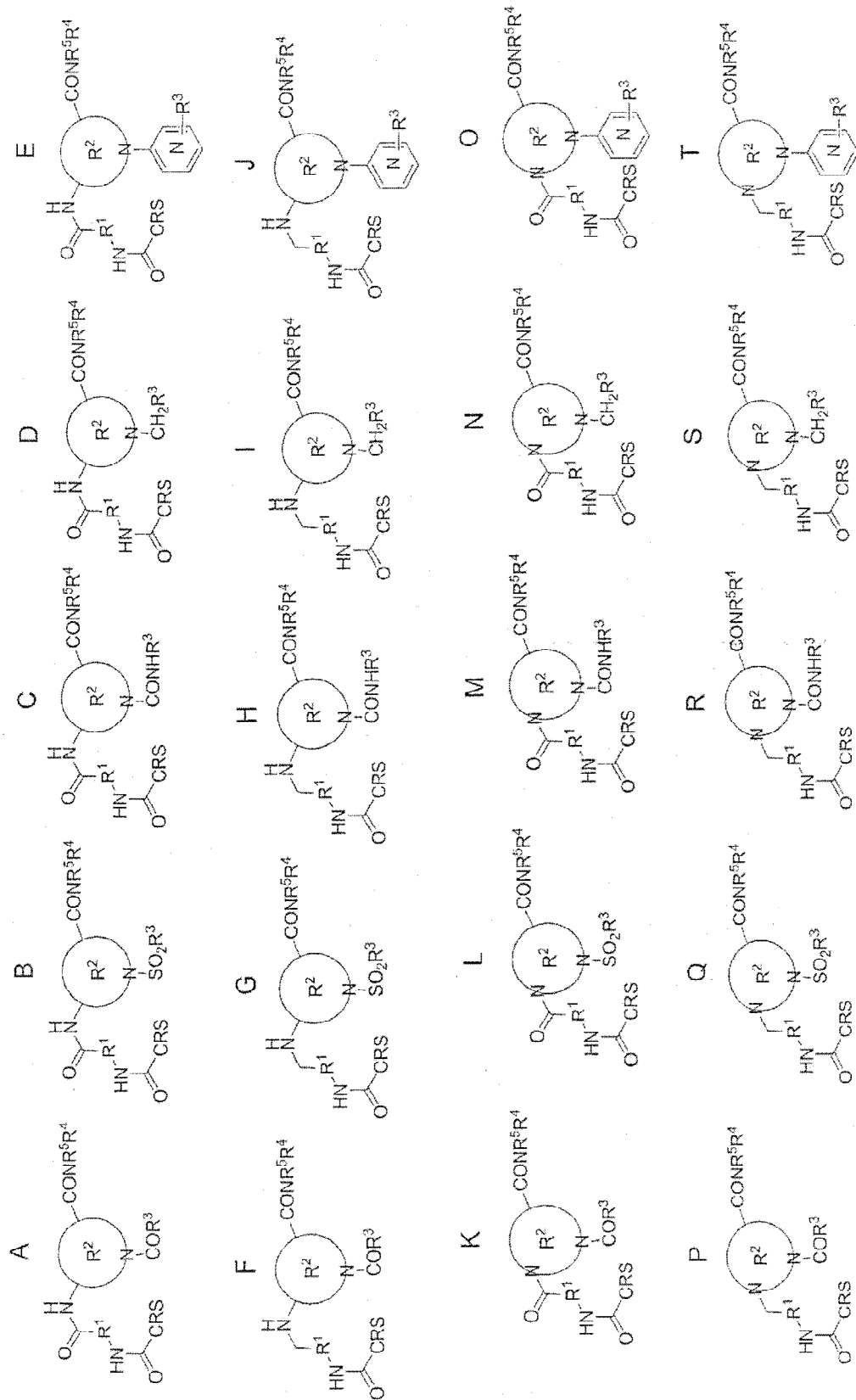


Fig. 44

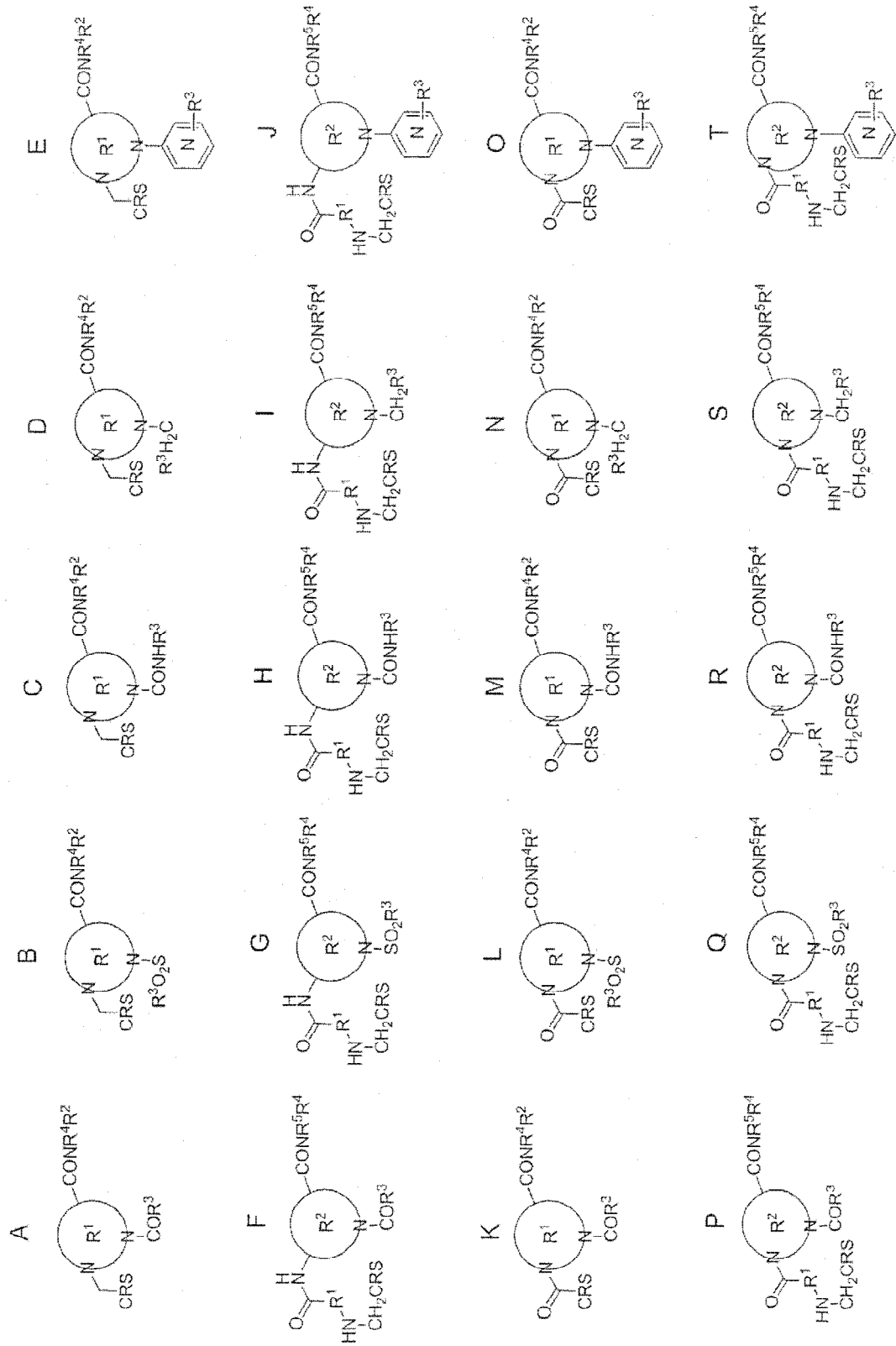


Fig. 45

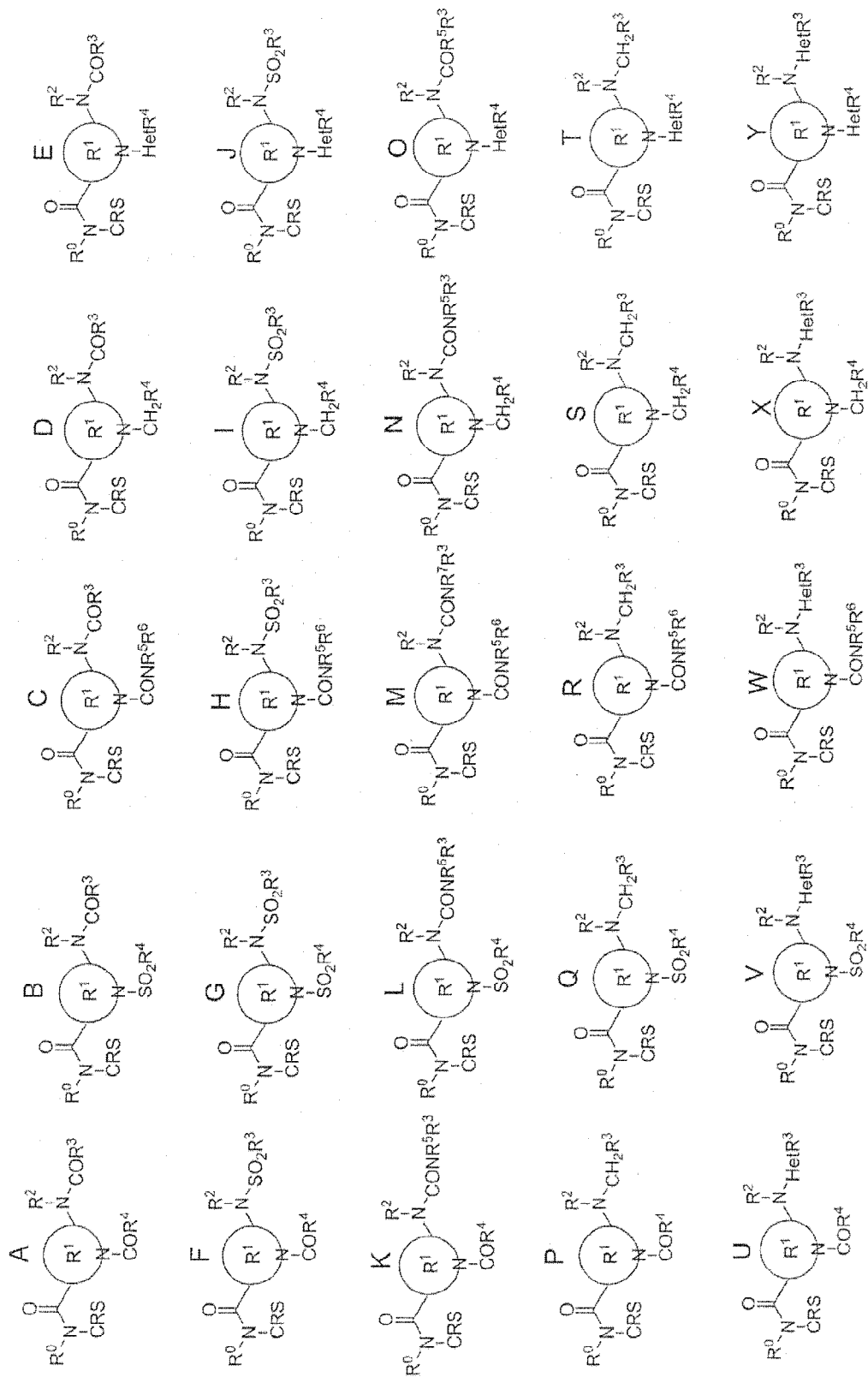


Fig. 46

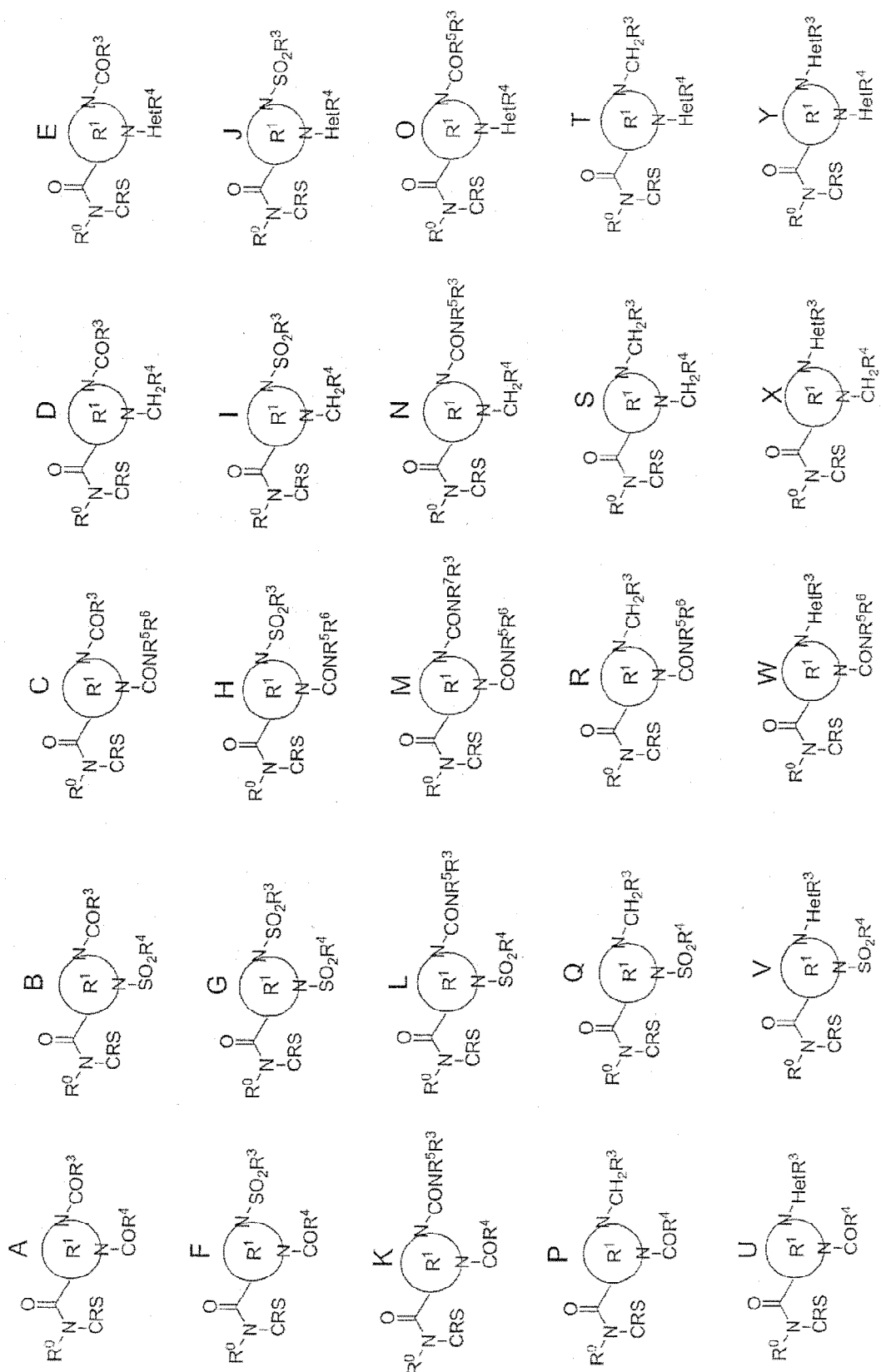


Fig. 47

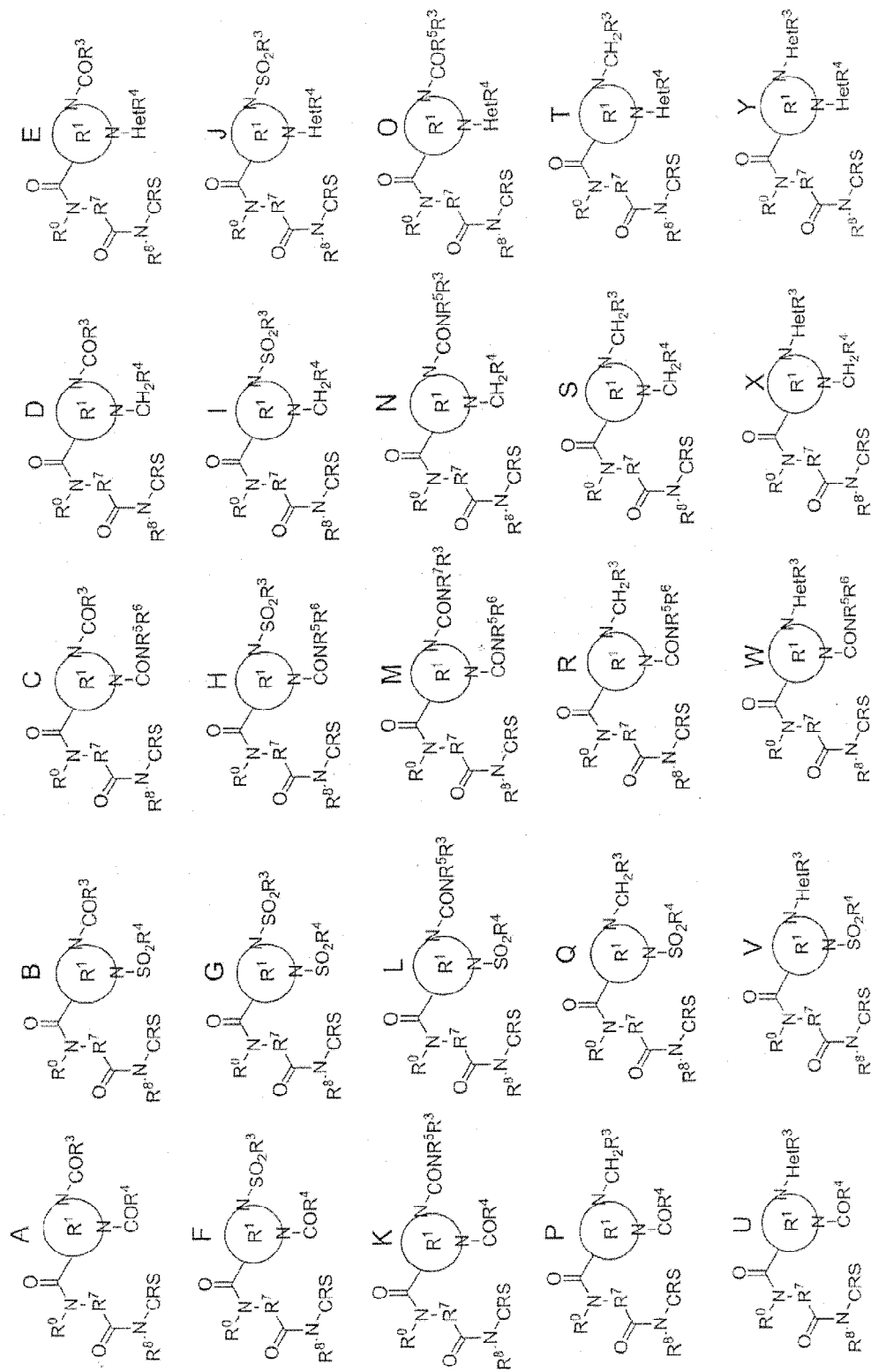


Fig. 48

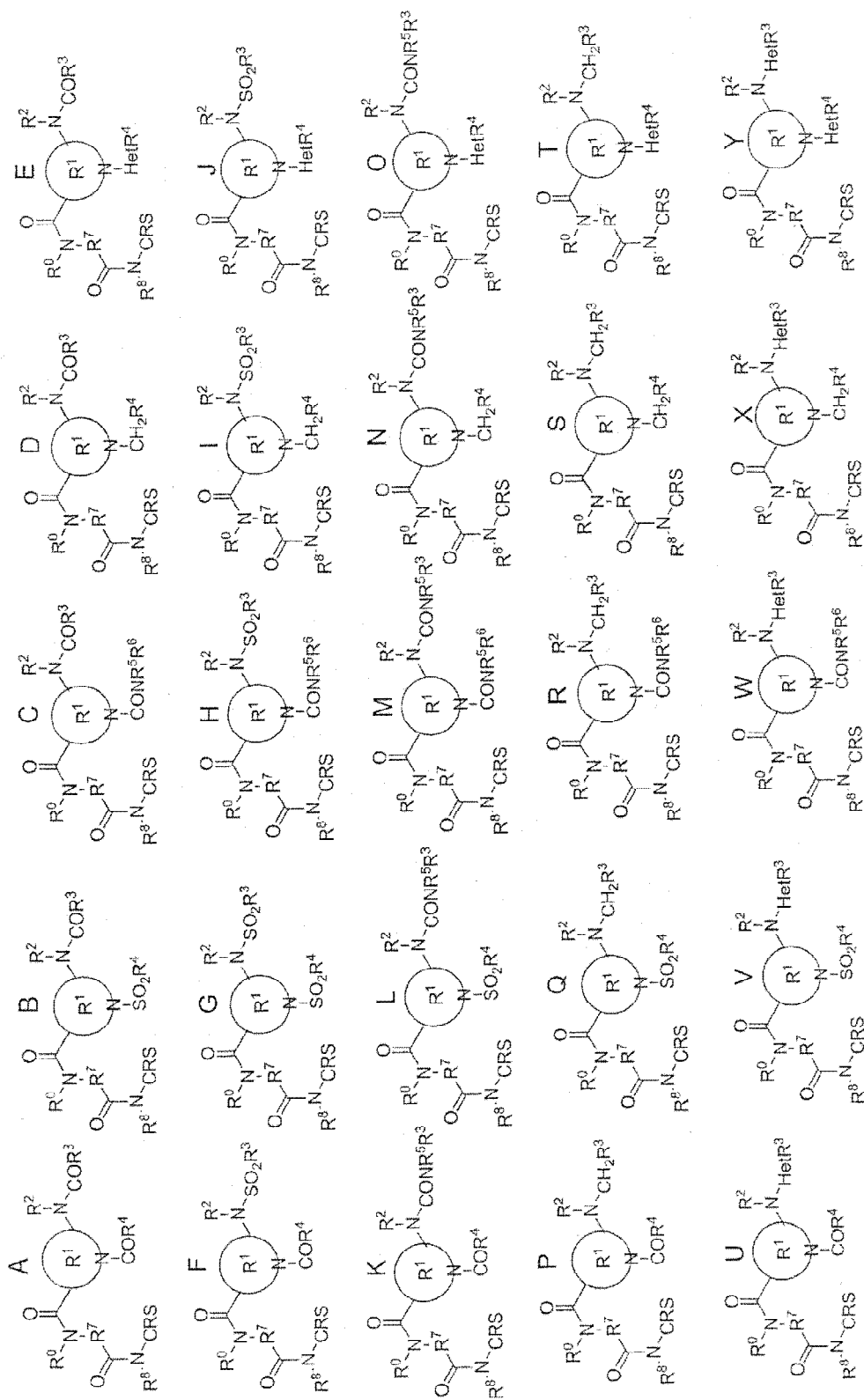


Fig. 49

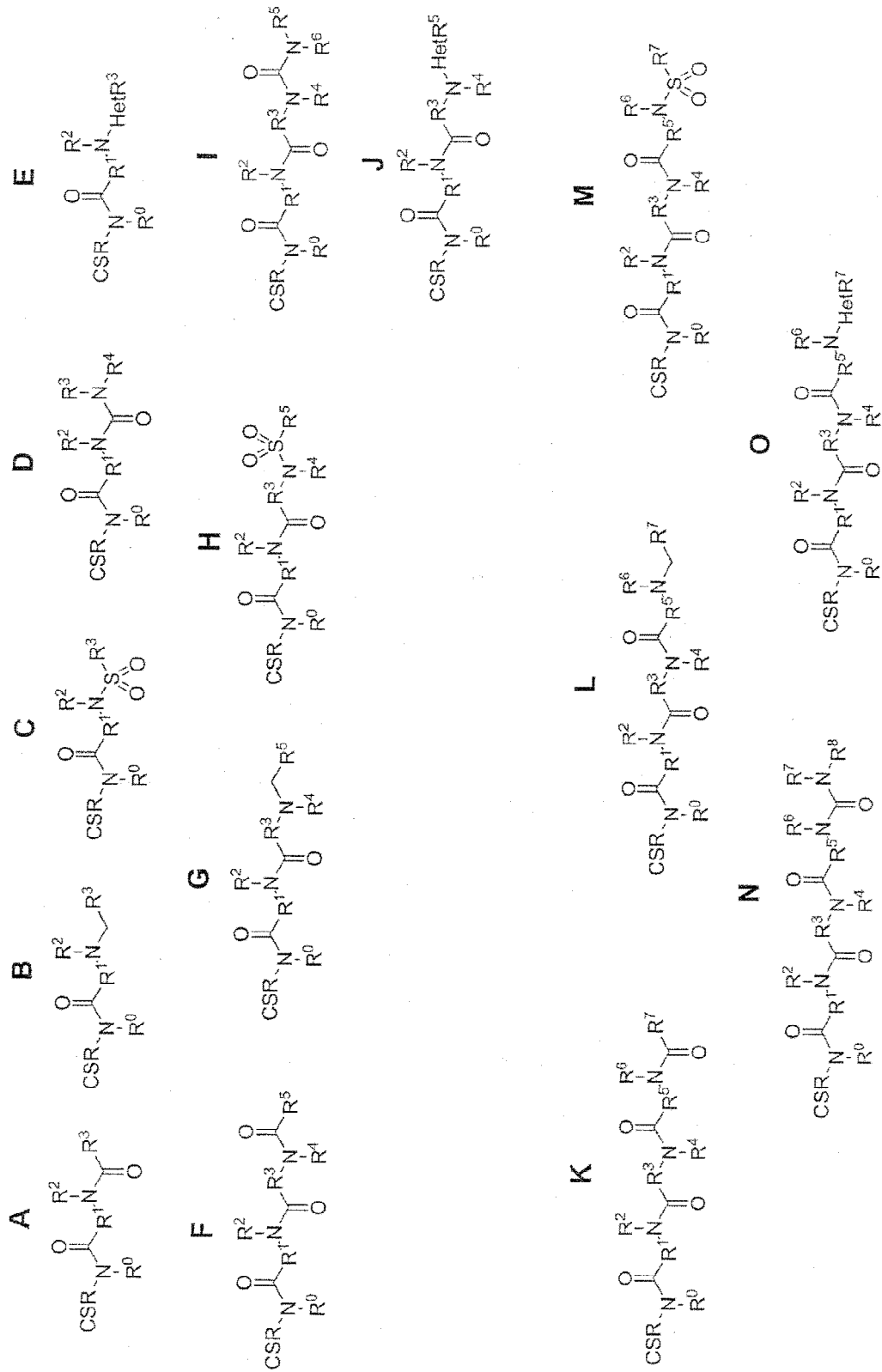


Fig. 50



Fig. 51

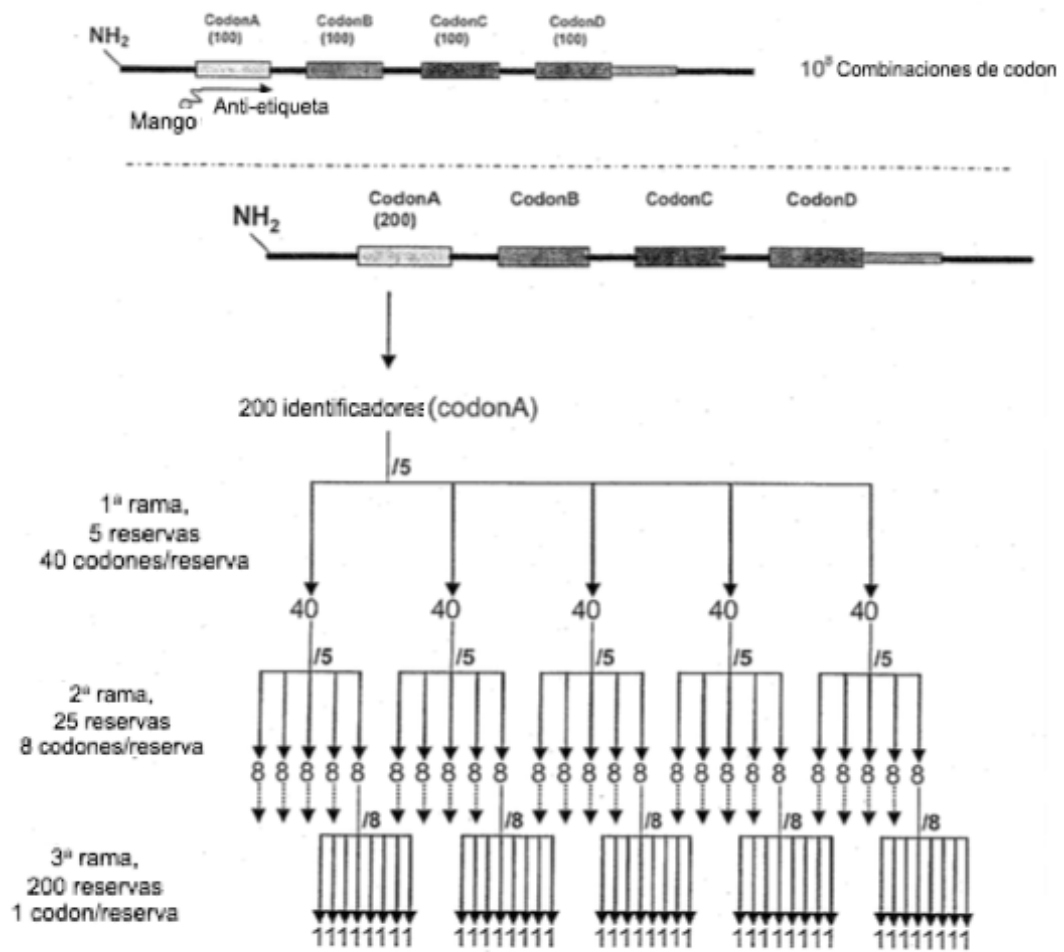


Fig. 52



Fig. 53

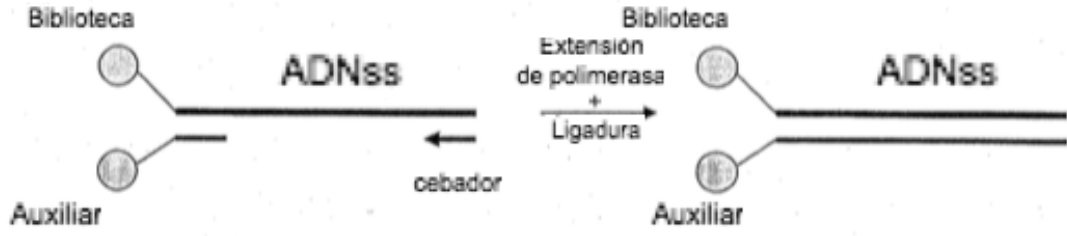


Fig. 54

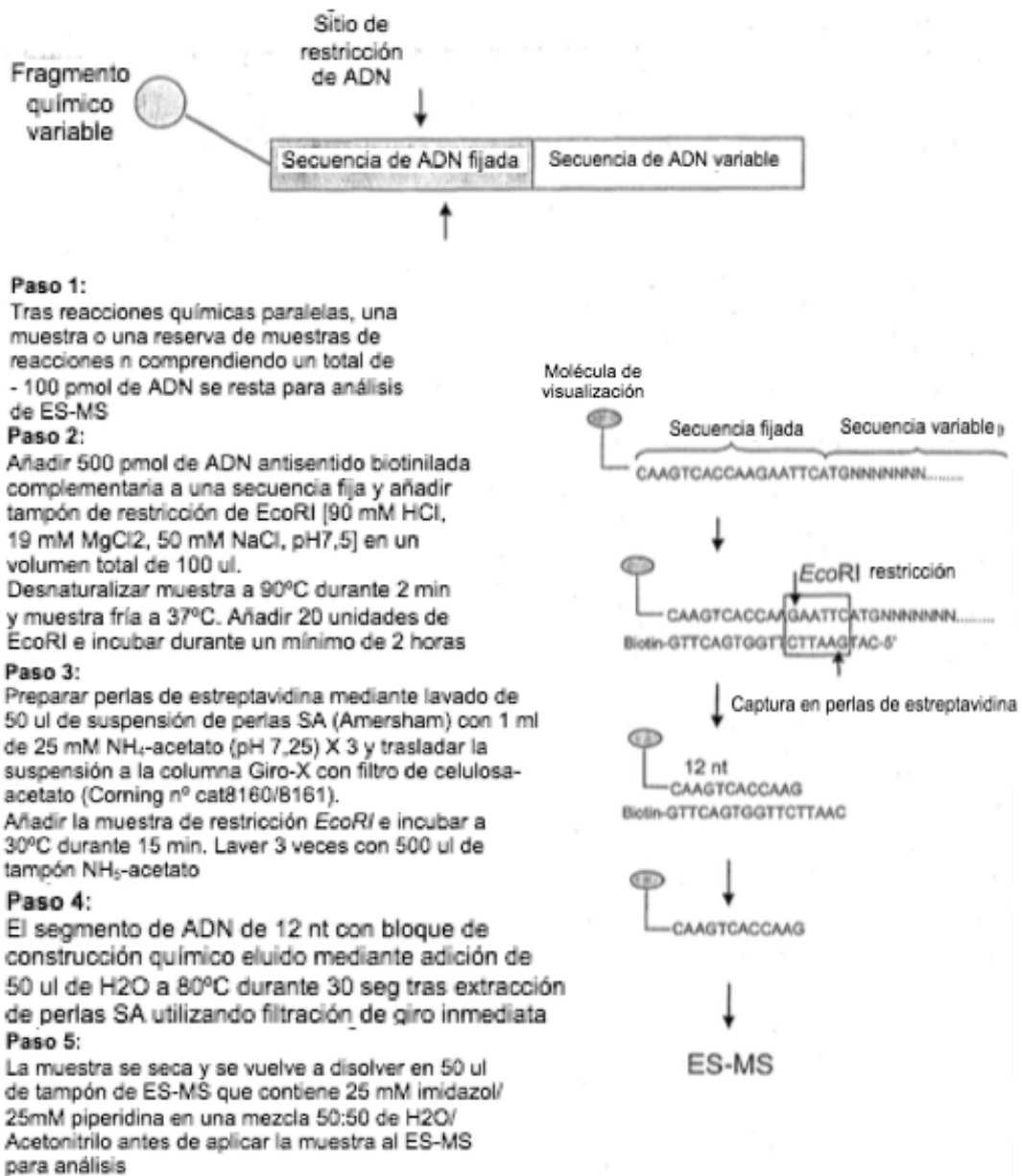
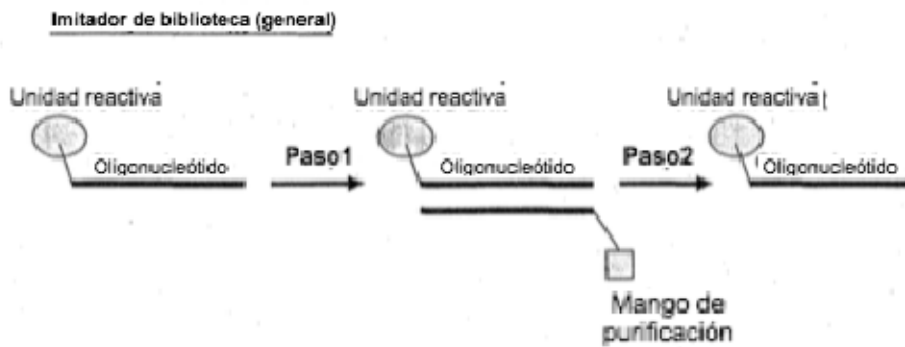


Fig. 55



Paso1: Añadir oligonucleótido complementario a una secuencia de imitador de control.

Purificar usando mango en oligonucleótido complementario, tal como un grupo de biotina, y un método adecuado, tal como una interacción a perlas SA

Paso2: Eluir imitador y evaluar por herramienta analítica tal como MALDI o Electropulverización MS

Fig. 56

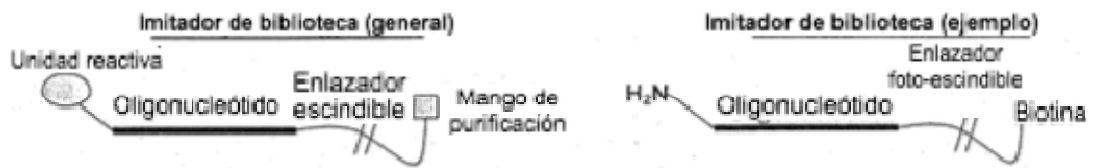


Fig. 57

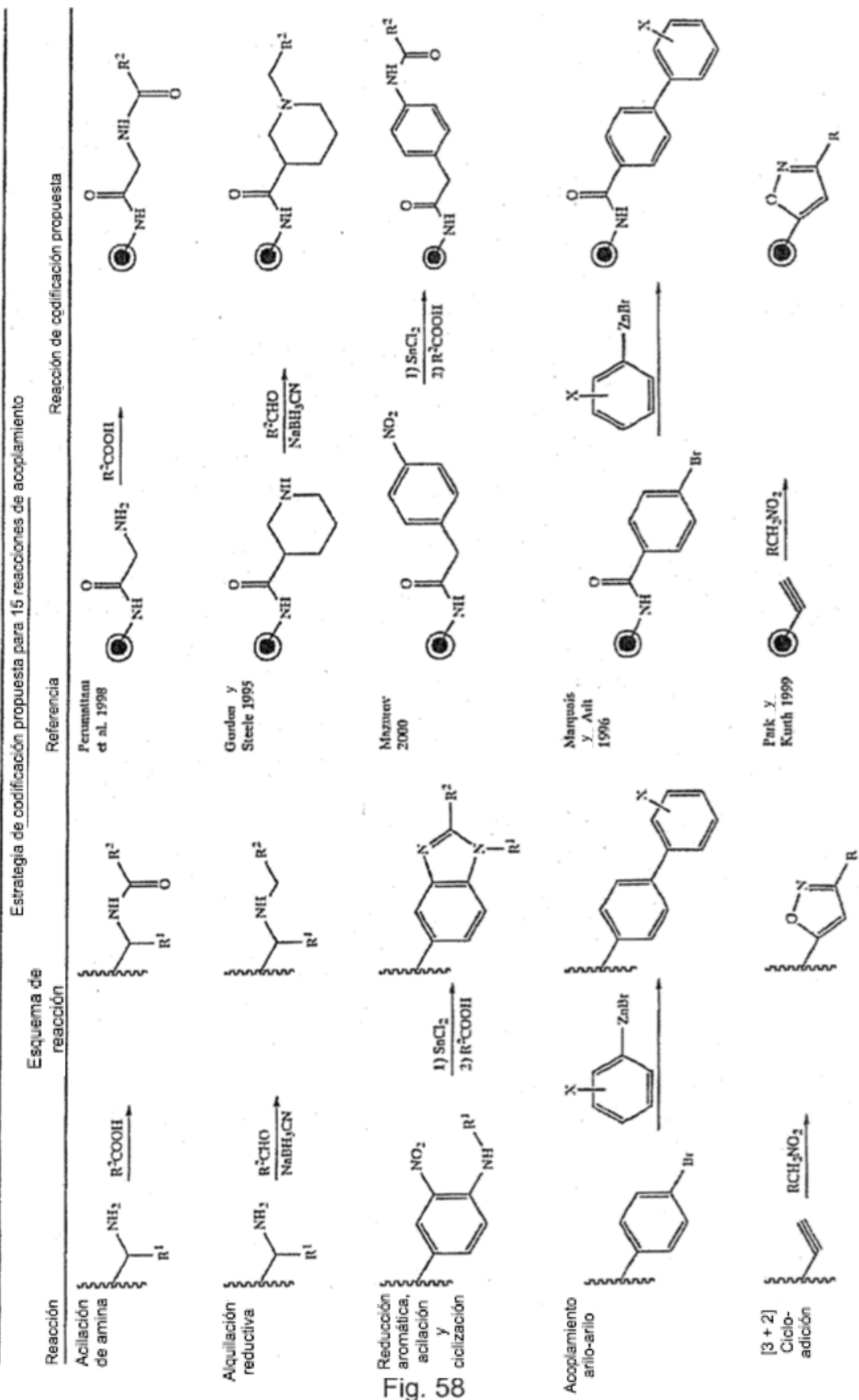


Fig. 58

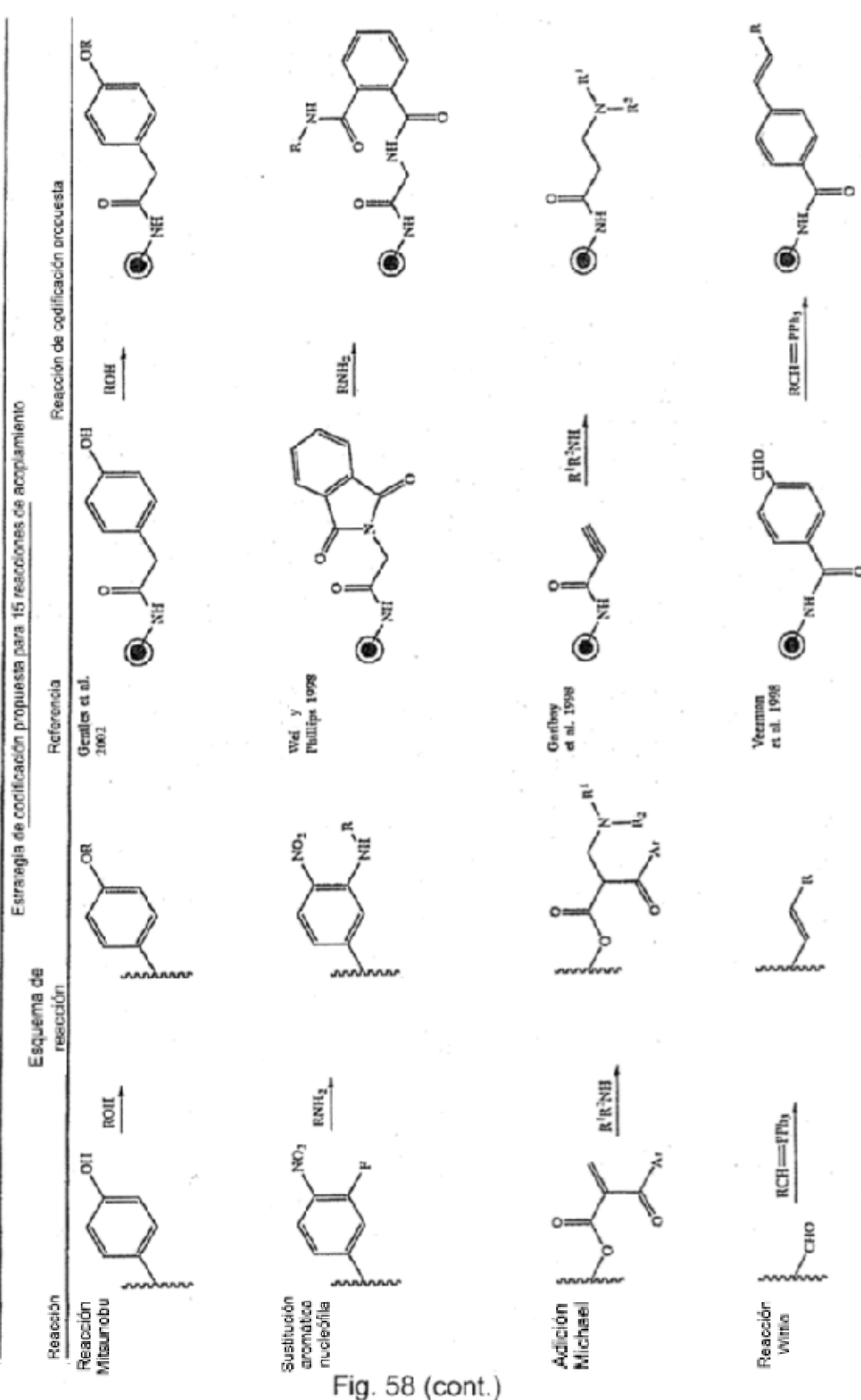


Fig. 58 (cont.)

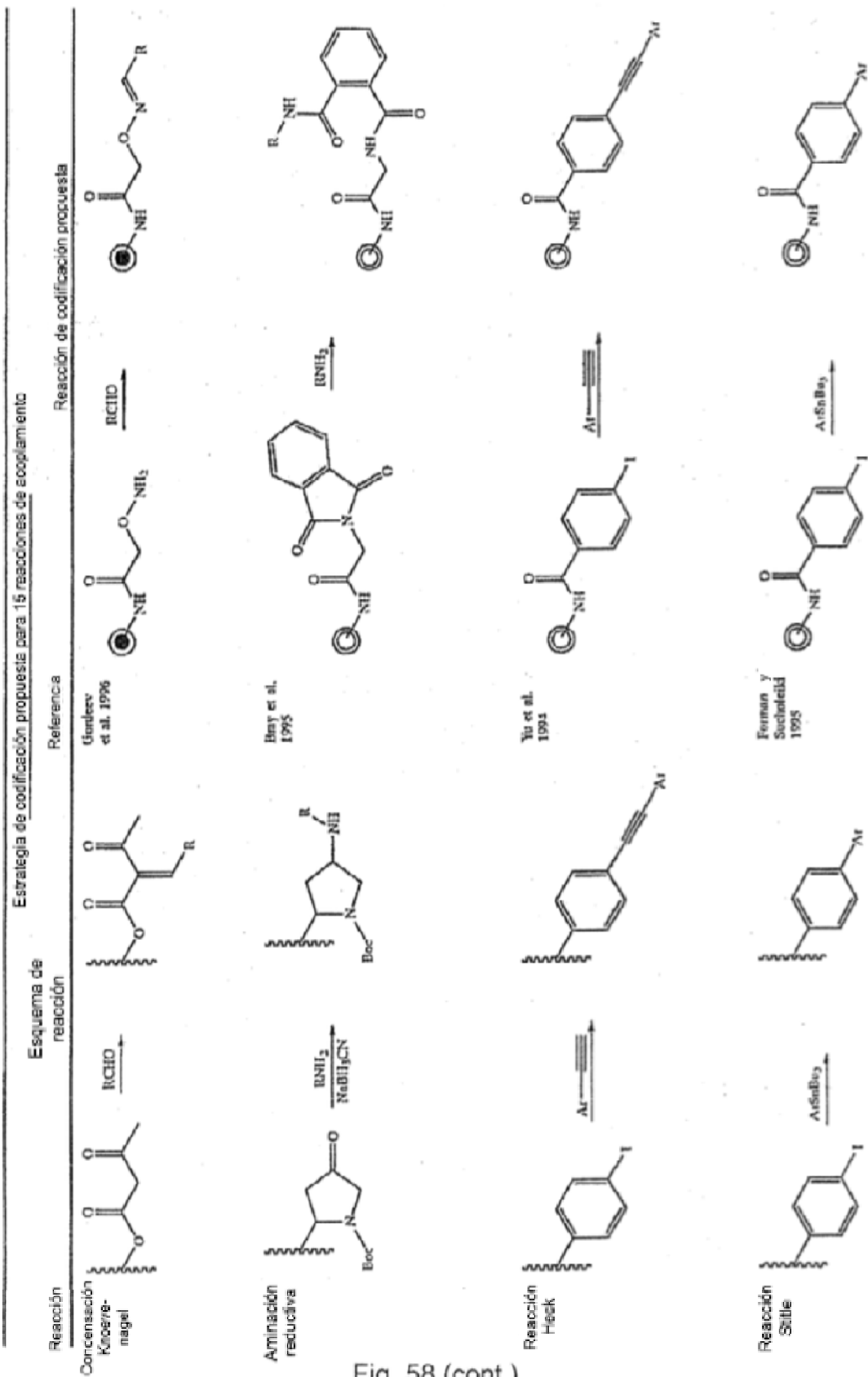


Fig. 58 (cont.)

Estrategia de oxidación propuesta para 15 reacciones de acoplamiento

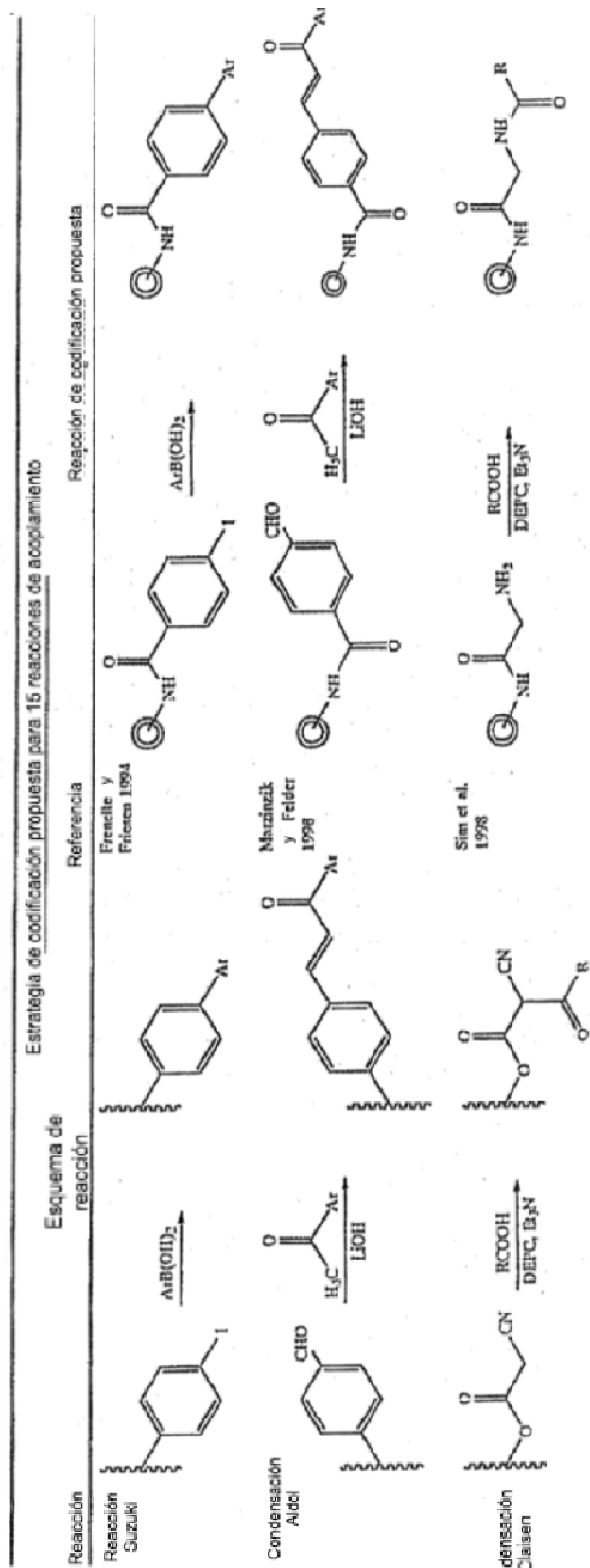


Fig. 58 (cont.)