HU000229485B1

(19) **HU**

(11) Lajstromszám: **229 485**

(13) **B1**

MAGYARORSZÁG
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 03506**
(22) A bejelentés napja: **1999. 10. 25.**

(40) A közzététel napja: **2003. 02. 28.**
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 01. 28.**

(51) Int. Cl.: ***C07K 19/00*** *(2006.01)*
C12N 1/21 *(2006.01)*
C12N 15/62 *(2006.01)*
C12N 15/70 *(2006.01)*

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/US 99/25044

(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 0024782

(30) Elsőbbségi adatok:

60/105,371	**1998. 10. 23.**	**US**
09/428,082	**1999. 10. 22.**	**US**

(72) Feltaláló(k):
Feige, Ulrich, Newbury Park, Kalifornia (US)
Liu, Chuan-Fa, Longmont, Colorado (US)
Cheetham, Janet, Montecito, Kalifornia (US)
Boone, Thomas Charles, Newbury Park, Kalifornia (US)

(73) Jogosult(ak):
Amgen Inc., Thousand Oaks, Kalifornia (US)

(74) Képviselő:
ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Terápiás ágensként használható módosított peptidek**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát az Fc domének biológiailag aktív peptidekkel való fúziói, valamint a gyógyászati ágensek előállítási eljárása képezi, biológiailag aktív peptidek felhasználásával. A találmányban a farmakológiailag aktív vegyületeket az alábbi eljárással állítják elő:

a) legalább egy randomizált peptidet választanak ki, ami befolyásolja a számukra érdekes peptid aktivitását; és

b) egy farmakológiai ágenst készítenek, ami legalább egy Fc domént tartalmaz, kovalens kötéssel a kiválasztott peptid vagy peptidek közül legalább egy aminosav szekvenciához hozzákapcsolva. A hordozóhoz való kapcsolás megnöveli a peptid felezési idejét, ami enélkül in vivo gyorsan lebomlana. Az előnyben részesített hordozó az Fc domén. A peptidet előnyösen fágbemutatással, Escherichia coli bemutatással, riboszóma bemutatással, RNS-peptid szűrővizsgálattal vagy kémiai-peptid szűrővizsgálattal választják ki.

P02 03506

S.B.G. & K.
Szabadalmi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-34-050, Fax: 34-34-353

ELŐZŐ
ELŐZŐDÉS ALAPJÁUL
ELSŐBBSÉGET IGÉNYLŐ VÁLTOZAT

72.365/SZE

Terápiás ágensként használható módosított peptidek

A rekombináns fehérjék a terápiás ágensek feljövőben levő csoportja. Az ilyen rekombináns terápiás anyagok fejlődést idéztek elö a fehérje-formulációban és a kémiai módosításban. Az ilyen módosítások megvédik a terápiás fehérjéket, elsősorban azáltal, hogy blokkolják a proteolitikus enzimekkel való érintkezésüket. A fehérje-módosítások fokozhatják a fehérje stabilitását, keringési idejét és biológiai aktivitását. Francis közölt egy összefoglaló cikket a fehérje-módosításokról és a fúziós fehérjékről [Francis: Focus on Growth Factors 3, 4-10 (Mediscript, London) (1992), amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk].

Egy hasznos kombináció az „Fc" domén kombinációja egy ellenanyaggal. Az ellenanyagok két funkcionálisan független részből állnak, egy „Fab" néven ismert variábilis doménből, ami az antigént köti meg, valamint egy „Fc" néven ismert konstans doménből, ami olyan effektor funkciókhoz kötődik, mint a komplement aktiválás és a fagocita sejtek által való megtámadás. Egy Fc-nek hosszú a felezési ideje a szérumban, míg az Fab rövid ideig marad meg [Capon és mtsai: Nature 337, 525-531 (1989)]. Ha egy terápiás fehérjével tesszük egy konstrukcióba, akkor egy Fc domén hosszabb felezési időt képes biztositani, vagy olyan funkciókat képes biztositani, mint például az Fc receptor kötés,

protein A kötés, komplement fixálás és valószínűleg még placenta transzfer is. Az 1. táblázatban az Fc fúzióknak a szakterületen ismert felhasználásait foglaljuk össze.

1. Táblázat

Fc fúzió terápiás fehérjékkel

Fc forma	Fúziós partner	Terápiás alkalmazás	Referencia
IgG1	A CD30-L N-terminálisa	Hodgkin kór; anaplasztikus szindróma; T-sejtes leukémia	5,480,981 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás
Rágcsáló Fc-gamma-2a	IL-10	gyulladásellenes; transzplantum kilökődés	Zheng és mtsai: J. of Immunol. 154, 5590-5600 (1995)
IgG1	TNF receptor	szeptikus sokk	Fisher és mtsai: The New England Journal of Medicine 334, 1697-1702 (1996); Van Zee, K. és mtsai: J. of Immunol. 156, 2221-2230 (1996)

1. Táblázat

Fc fúzió terápiás fehérjékkel

Fc forma	Fúziós partner	Terápiás alkalmazás	Referencia
IgG, IgA, IgM vagy IgE (kizárva az elsô domént)	TNF receptor	gyulladás, autoimmun rendellenesség	5,808,029 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1998. szeptember 15)
IgG1	CD4 receptor	AIDS	Capon és mtsai: Nature 337, 525-531 (1989)
IgG1, IgG3	az IL-2 N-terminálisa	rákellenes, antivirális	Harvill és mtsai: Immunotech. 1, 95-105 (1995)
IgG1	az OPG C-terminálisa	oszteoartritisz, csontsûrûség	WO 97/23614 (1997. július 3.)
IgG1	a leptin N-terminálisa	elhízás ellen	PCT/US 97/23183 (1997) december 11.)
Humán Ig C-gamma-1	CTLA-4	autoimmun rendellenesség	Linsley: J. Exp. Med. 174,561-569 (1991)

A terápiás ágensek fejlesztésének egy jelentôsen eltérô megközelítési módja a peptid-könyvtár szûrövizsgálat. Egy fehérje ligandumnak a receptorával való kölcsönhatása gyakran egy vi-

szonylag nagy interface-en keresztül játszódik le. Azonban, amint azt a humán növekedési hormonra és receptorára igazolták, a kötési energia legnagyobb részét az interface-nek csak egy viszonylag kisszámú kulcs-csoportjai adják [Clackson és mtsai: Science 267, 383-386 (1995)]. A fehérje ligandum nagy tömege csak a kötő epitopokat tartja a megfelelő topológia szerint, vagy a kötődéssel kapcsolatban nem álló funkciója van. Tehát a csak „peptid" hosszúságú (2-40 aminosav) molekulák képesek kötődni egy adott nagy fehérje ligandum receptor fehérjéjéhez. Az ilyen peptidek képesek utánozni a nagy fehérje ligandum biológiai aktivitását („peptid agonisták"), vagy kompetitív kötődésen keresztül, gátolják a nagy fehérje ligandum biológiai aktivitását („peptid antagonisták").

A fág bemutató könyvtárak váltak nagyon hasznos eszközökké ilyen peptid-agonisták és -antagonisták azonosításában [Scott és mtsai: Science 249, 386 (1990); Devlin és mtsai: Science 249, 386 (1990); 5,223,409 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1993. június 29.; 5,733. számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1998. március 31.; 5,498,530 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1996. március 12.; 5,432,018 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1995. július 11.; 5,338,665 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1994. augusztus 16.; 5,922,545 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1999. július 13.; WO 96/40987 számú szabadalmi leírás, 1996. december 19. és WO 98/15833

számú szabadalmi leírás, 1998. április 16., amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk]. Az ilyen könyvtárakban a random peptid-szekvenciákat a fonalas fág burokfehérjéihez fúzionáltatva mutatjuk be. Tipikus esetben a bemutatott peptideket affinitás-eluáljuk egy receptor ellenanyaggal-immobilizált extracelluláris doménnal szemben. A visszamaradt fágokat affinitás-tisztítás és újra szaporítás egymást követő fordulóival dúsíthatjuk. A legjobban kötődő peptideket szekvenálhatjuk, hogy azonosítsuk a kulcs-csoportokat a peptidek rokon családjainak egy vagy több, strukturálisan rokon családjaiban. Cwirla és munkatársai publikációjukban két eltérő családot hasonlítottak össze [Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997)]. A peptid-szekvenciák is sugallhatják, hogy melyik csoportot lehet biztonságosan helyettesíteni alanin letapogatással, vagy a DNS szinten végrehajtott mutagenezissel. Mutagenezis könyvtárak állíthatók elő és vizsgálhatók át, hogy tovább optimalizáljuk a legjobban kötők szekvenciáját [Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26, 401-424 (1997)].

A fehérje-fehérje kölcsönhatás szerkezeti elemzését is használhatjuk arra, hogy olyan peptideket sugalljunk, amik utánozzák a nagy fehérje-ligandumok kötő aktivitását. Egy ilyen elemzés során a kristály struktúrája sugallhatja a nagy fehérje ligandum kritikus csoportjainak azonosságát és relatív orientációját, amiből a peptid megtervezhető [Takasaki és mtsai: Nature Biotech 15, 1266-1270 (1997)]. Ezek az analitikai módszerek

használhatók a receptorfehérjék és a fágbemutatással kiválasztott peptidek közötti kölcsönhatás vizsgálatára, ami a peptidek további módosítását sugallhatja, amivek a kötési affinitást lehet fokozni.

A peptid-kutatásban más módszerek is versengenek a fágbemutatással. Egy peptid-könyvtár fúzionáltatható a *lac* represszor C-terminálisával és *Escherichia coli*-ban expresszáltatható. Egy másik, *Escherichia coli* alapú módszer lehetővé teszi a bemutatást a sejt külső membránján, oly módon, hogy fúziót hoz létre egy peptidoglikánhoz kapcsolódó lipoproteinnel (PAL). A továbbiakban ezeket, és az ezekkel rokon módszereket összefoglalóan „*Escherichia coli* bemutatás" néven említjük. Egy másik módszer szerint random RNS transzlációját állítjuk le a riboszómáról való leválás előtt, ennek eredménye egy olyan polipeptid könyvtár, amiben a polipeptidekhez még hozzá van kapcsolódva a nekik megfelelő RNS. A továbbiakban ezeket, és az ezekkel rokon módszereket összefoglalóan „riboszóma bemutatás" néven említjük. Más módszerekben a peptidek kémiai kötését alkalmazzák az RNS-hez [Roberts és Szostak: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 94, 12297-12303 (1997)]. A továbbiakban ezeket, és az ezekkel rokon módszereket összefoglalóan „RNS-peptid szűrővizsgálat" néven említjük. Kémiai eredetű peptid-könyvtárakat fejlesztettek ki, amikben a peptidek stabil, nem-biológiai anyagokhoz vannak kötve, azaz például polietilén pálcákhoz vagy oldószert áteresztő gyantákhoz. Egy másik kémiai eredetű peptid-könyvtár

fotolitográfiát használ, hogy az üveglemezekre immobilizált peptideket letapogassa. A továbbiakban ezeket, és az ezekkel rokon módszereket összefoglalóan „kémiai-peptid szűrővizsgálat" néven említjük. A kémiai-peptid szűrővizsgálat előnyös lehet, amennyiben lehetővé teszi a D-aminosavak és más, nem-természetes analógok, valamint nem-peptid elemek használatát. Wells és Lowman mind a biológiai, mind módszereket összefoglalta [Wells és Lowman: Curr. Opinion. Biotechnol. 3, 355-362 (1992)].

Fogalmilag bármelyik fehérje peptid mimetikumait fel lehet fedezni, a fág-bemutatás, és a többi, előzőkben említett módszerek használatával. Ezeket a módszereket használták az epitop térképezéshez, a fehérje-fehérje kölcsönhatásokban kritikus aminosavak azonosítására, valamint az új terápiás ágensek felfedezésénél lead-vegyületekként [Cortese és mtsai: Curr. Opinion. Biotechnol. 7, 616-621 (1996)]. A peptid-könyvtárakat mostanában leggyakrabban immunológiai vizsgálatokban használják, azaz például epitop térképezésben [Kreeger: The Scientist 10(13), 19-20 (1996)].

Ebben a munkában különösen érdekes a peptid-könyvtárak és más technikák használata a gyógyászatilag aktív peptidek felfedezésében. Az így azonosított peptidek közül néhányat a 2. táblázatban adunk meg. A peptideket a felsorolt publikációkban írják le, amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk. A leírt peptidek farmakológiai aktivitását is leírják, számos esetben zárójelben megadják ezeknek a rövidítését. Ezek közül a peptidek közül néhányat módosítottak

(azaz például úgy, hogy C-terminálison keresztkötéseket tartalmazó dimer legyen belőlük). Tipikus esetben a peptid-könyvtárakat átvizsgáltuk, hogy kötődnek-e egy gyógyászatilag elfogadható aktív fehérje receptorához (azaz például az EPO receptorhoz). Legalább egy példában (CTLA4) a peptid-könyvtár átvizsgáltuk, hogy kötődik-e egy monoklonális ellenanyaghoz.

2. Táblázat

Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner/ számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
intrapeptid diszulfid-híd kötéssel	EPO receptor	EPO-mimetikum	Wrighton és mtsai: Science 273, 458-63 (1996); Wrighton és mtsai: 5,773,569 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1998. június 30.

2. Táblázat (folyt.)

Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner/ számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
C-terminálisán keresztkötést tartalmazó dimer	EPO receptor	EPO-mimetikum	Livnah és mtsai: Science 273, 464-471 (1996); Wrighton és mtsai: Nature Biotechnology 15, 1261-5 (1996); WO 96/40772 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, 1996. december 19.
lineáris	EPO receptor	EPO-mimetikum	Naranda és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 7569-74 (1999)

2. Táblázat (folyt.)

Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner/ számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	c-Mpl	TPO-mimetikum	Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997), 5,869,451 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1999. február 9.; 5,932,946 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1999. augusztus 3.)
C-terminálisán keresztkötést tartalmazó dimer	c-Mpl	TPO-mimetikum	Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997)

2. Táblázat (folyt.)

Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
diszulfid-kötéses dimer		hematopoiezis serkentése („G-CSF-mimetikum")	Paukovits és mtsai: Hoppe-Seylers Z. Physiol Chem. 365, 303-311 (1984); Laerum és mtsai: Exp. Hemat. 16, 274-80 (1988)
alkilén-kötéses dimer		G-CSF-mimetikum	Bhatnagar és mtsai: J. Medicinal Chem. 39, 3814-9 (1996); Cuthbertson és mtsai: J. Medicinal Chem. 40, 2876-82 (1997); King és mtsai: Exp. Hematol. 19, 481 (1991); King és mtsai: Blood 86(Suppl. 1) 309a (1995)

31.236

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner/szá munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	IL-1 receptor	gyulladásos és autoimmun betegségek („IL-1 antagonista" vagy „IL1-ra-mimetikum")	5,608,035 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás; 5,786,331 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás; 5,880,096 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás; Yanofsky és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences,USA 93,7381-6(1996); Akeson és mtsai: Journal of Biological Chemistry 271, 30517-23 (1996); Wiekzorek és mtsai: Pol.J.Pharmacol. 49, 107-17 (1997); Yanofsky: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 93, 7381-7386

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner/ számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	Thymique serique faktor (FTS)	limfociták serkentése („FTS mimetikum")	Inagaki-Ohara és mtsai: Cellular Immunol. 171, 30-40 (1996); Yoshida: Int. J. Immunopharmac. 6, 141-146 (1984)
intrapeptid diszulfid kötés	CTLA4 Mab	CTLA4-mimetikum	Fukumoto és mtsai: Nature Biotech. 16, 267-270 (1998)
exociklusos	TNF-alfa receptor	TNF-alfa antagonista	Takasaki és mtsai: Nature Biotech. 15, 1266-70; WO 98/53842, 1998. december 3.
lineáris	TNF-alfa receptor	TNF-alfa antagonista	Chirinos-Rojas: J. of Immunol. 5621-5626
intrapeptid diszulfid kötés	C3b	a komplement aktiválás gátlása; autoimmun betegségek(„C3b-antagonista)	Sahu és mtsai: J. of Immunol. 157,884-91(1996); Morikis és mtsai: Protein Science 7, 619-27 (1998)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /szá-munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	C4 kötő fehérje (C4BP)	anti-trombotikum	Linse és mtsai: Journal of Biological Chemistry 272, 14658-65(1997)
lineáris	urokináz receptor	az urokináz receptorával való kölcsönhatáshoz kapcsolódó eljárások (azaz például angiogenezis, tumorsejt invázió és metasztázis); („UKR antagonisták)	Goodson és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 91, 7129-33 (1994); WO 97/35969 számú nemzetközi bejelentéés (1997. október 2.)
lineáris	Mdm2, Hdm2	A p54 inaktiválásának gátlása az Mdm2 vagy a hdm2 közvetítésével; anti-tumor („Mdm/hdm antagonista)	Picksley és mtsai: Oncogene 9, 2523-9 (1994); Bottger és mtsai: Journal of Molecular Biology 269, 744-56 (1997); Bottger és mtsai: Oncogene 13, 2141-7 (1996)

34,236

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /szá- munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	$p21^{WAF1}$	rákellenes, a $p21^{WAF1}$ aktivitásának utánzásával	Batt és mtsai: Curr. Biol. 7, 71-80 (1997)
lineáris	farnezil	rákellenes, a transzferáz megelőzésével	Gibbs és mtsai: Cell 77, 175-178 (1994)
lineáris	Ras effektor domén	rákellenes, a ras onkogén biológiai funkciójának gátlásával	Moodie és mtsai: Trends Genet. 10, 44-48 (1994); Rodriguez és mtsai: Nature 370, 527-532 (1994)
lineáris	SH2/SH3 domének	rákellenes, a tumor növekedését aktivált tirozin kinázzal gátolva	Pawson és mtsai: Curr. Biol. 3, 434-432 (1993); Yu és mtsai: Cell 76, 933-945 (1994)
lineáris	$p16^{INK4}$	rákellenes, a p16 utánzásával; például a ciklin D-Cdk komplex gátlásával	Fahreus és mtsai: Curr. Biol. 6, 84-91 (1996)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /szá-munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	Src, Lyn	az árbocsejt aktiválásának gátlása, IgE-vel rokon állapotok, I-es típusú hiperérzékenység („Árbocsejt antagonista")	Stauffer és mtsai: Biochem. 36, 9388-94 (1997)
lineáris	Árbocsejt proteáz	gyulladásos rendellenességek kezelése, a triptáz-6 felszabadulásának közvetítésével („Árbocsejt proteáz inhibítorok")	WO 98/33812 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, 1998. augusztus 6.

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /szá-munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológi-ai aktivitás**	**Referencia**
lineáris	SH3 domé-nek	az SH3 által kõzvetített kó-ros állapotok kezelése („SH3 antagonista")	Rickles és mtsai: EMBO Journal 13, 5598-5604 (1994); Sparks és mtsai: Journal of Biological Chemistry 269, 23853-6 (1994); Sparks és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 93 1540-4 (1996)
lineáris	HBV mag antigén (HbcAg	a HBV virális fertőzések ke-zelése	Dyson és Muray: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 92, 2194-8 (1995)
lineáris	szelek-tinek	neutrofil tapa-dás; gyulladá-sos betegségek („szelektin an-tagonista")	Martens és mtsai: Journal of Biological Chemistry 270, 21129-36 (1995); EP 0 714 912 számú európai szabadal-mi bejelentés (1996. június 5.)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris, ciklizált	kalmodulin	kalmodulin antagonista	Pierce és mtsai: Molec. Diversity 1, 259-65 (1995); Dedman és mtsai: Journal of Biological Chemistry 268, 23025-30 (1993); Adey és Kay: Gene 169, 133-4 (1996)
lineáris, ciklizált	integrinek	tumor iránykövetés; az integrin által közvetített celluláris eseményekhez kapcsolódó állapotok kezelése, beleértve a vérlemezke aggregációt, trombózist, sebgyógyulást, oszteoporózist, szövetjavítást, angiogenezist (például rák kezelésében) és a tumor inváziót („integrin kötődés")	WO95/14714 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés, 1995. június 1; WO 97/ 08203, 1997. március 6; WO 98/ 10795, 1998. március 19; WO 99/24462,1995. május 20; Kraft és mtsai: Journal of Biological Chemistry 274, 1979-1985 (1999)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
ciklikus, lineáris	fibronektin és a T-sejtek és makrofágok extracelluláris komponensei	gyulladás és autoimmun állapotok kezelése	WO 98/09985 (1998. március 12.
lineáris	szomatosztatin és kortisztatin	hormontermelő tumorok, akromegália, óriásnövés, demencia, gyomorfekély, tumornövekedés kezelése vagy megelőzése, hormon szekréció gátlása, alvás vagy neurális aktivitás befolyásolása	0 911 393 számú európai szabadalmi bejelentés, 1999. április 28.
lineáris	bakteriális lipopoliszaccharid	antibiotikum, szeptikus sokk, CAP37-tel befolyásolható rendellenességek	5,877,151 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, 1999. március 2.

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
lineáris vagy ciklusos, beleértve a D aminosavakat	pardaxin, mellitin	antipatogén	WO 97/31019, 1997. augusztus 28
lineáris, ciklusos	VIP	impotencia, neurodegeneratív rendellenességek	WO 97/40070, 1997. október 30.
lineáris	CTL-ek	rák	EP 0 770 624, 1997. május 2.
lineáris	THF-gamma2		Burnstein: Biochem. 27, 4066-71 (1988)
lineáris	Amylin		Cooper: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 84, 8628-32 (1987)
lineáris	Adrenomodulin		Kitamura: Biochemical and Biophysical Research Communications 192, 553-60 (1993)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /szá-munkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivi-tás**	**Referencia**
ciklusos, lineáris	VEGF	anti-angiogén; rák, reumatoid arthritis, diabetikus retinopátia, pszoriázis („VEGF an-tagonista")	Fairbrother: Biochem. 37, 17754-17764 (1998)
ciklusos	MMP	gyulladás és autoim-mun rendellenessé-gek; tumornövekedés („MMP inhibitor")	Koivunen: Nature Biotech. 17, 768-774 (1999)
	HGH frag-mens		5,869,452 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás
	Echistatin	vérlemezke aggregáció gátlása	Gan: Journal of Biological Chemistry 263, 19827-32 (1988)
lineáris	SLE auto-ellena-	SLE	WO 96/30057 (1996. október

	nyag		3.)

2. Táblázat (folyt.)
Farmakológiailag aktív peptidek

A peptid formája	**Kötő partner /számunkra érdekes fehérje[a]**	**Farmakológiai aktivitás**	**Referencia**
	GD1 alpha	tumor metasztázis szuppressziója	Ishikawa és mtsai: FEBS Letters 441(1), 20-4 (1998)
	anti-foszfolipid, béta-2-glikoprotein-1 (béta2GPI) ellenanyagok	endoteliális sejtek aktiválása, antifoszfolipid szindróma (APS), tromboembóliás jelenség, trombocitopénia és visszatérő széklet-veszteség	Blank és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 96, 5164-8 (1999)
lineáris	T-sejt receptor béta lánc	cukorbetegség	WO 96/11214, 1996. április 18.

A peptid-könyvtár szürővizsgálatokkal azonosított peptideket „lead vegyületeknek" tekintették a terápiás ágensek kifejlesztése során, ahelyett, hogy magukat terápiás ágensnek tekintették volna. Ugyanúgy mint a többi fehérje és peptid, gyorsan eltávolíthatók *in vivo* a vese szűrő aktivitásával, a retikuloendoteliális rendszer sejtes kiválasztási mechanizmusaival vagy proteolitikus lebomlással [Francis: Focus on Growth Factors 3, 4-11 (1992)].

Ennek eredményeképpen a szakterületen jelenleg az azonosított peptideket arra használják, hogy validálják a gyógyszer célpontokat vagy vázként használják olyan szerves vegyületek tervezéséhez, amiket nem lehet olyan könnyen vagy gyorsan azonosítani a kémiai könyvtárak szűrővizsgálatával [Lowman: Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26, 401-424 (1997); Kay és mtsai: Drug Disc. Today 3, 370-378 (1998)]. A szakterület számára előnyös lehet egy olyan eljárás, amivel az ilyen peptidek könnyebben eredményezhetnek terápiás ágenseket.

A jelen találmány tárgya eljárás, amivel egy vagy több biológiailag aktív peptid *in vivo* felezési idejét megnöveljük, egy hordozóhoz való fúzióval. Ebben a találmányban a gyógyászatilag aktív vegyületeket az alábbi eljárással állítjuk elő:

a) kiválasztunk legalább egy peptidet, ami befolyásolja egy számunkra érdekes fehérje aktivitását; és

b) előállítunk egy gyógyászati ágenst, ami legalább egy hordozót tartalmaz, kovalens kötéssel a kiválasztott peptid legalább egy aminosav szekvenciájához kapcsolva.

Az előnyben részesített hordozó egy Fc domén. Az a) lépésben átvizsgált peptideket előnyösen fág-bemutató könyvtárban expresszáljuk. A hordozó és a peptid a peptid vagy a hordozó N-terminálisán vagy C-terminálisán keresztül kapcsolódik, amit az alábbiakban részletesen ismertetünk. A fenti vegyületek származékai (az alábbiakban ismertetjük) szintén a jelen találmány tárgyát képezik.

A jelen találmány szerinti vegyületeket standard szintetikus módszerekkel, rekombináns DNS technikákkal vagy bármilyen más, peptidek és fúziós fehérjék előállítására alkalmas módszerrel előállíthatjuk. A jelen találmány szerinti vegyületek, amik tartalmazhatnak nem-peptid részeket is, előállíthatók standard szerveskémiai reakciókkal, amikor ez alkalmazható.

Ezeknek az elsődleges felhasználása terápiás vagy profilaktikus ágens. A hordozóhoz kötött peptidnek az aktivitása összehasonlítható lehet a peptid által utánzott természetes ligandumével – vagy annál éppen nagyobb is lehet. Emellett néhány természetes ligandum alapú terápiás ágens a beteg saját endogén ligandumа elleni ellenanyagokat indukálhat; a hordozóhoz kapcsolt peptid elkerüli ezt a hátrányt, azáltal, hogy a természetes ligandummal nagyon kicsi, vagy tipikus esetben nincs semmilyen szekvencia-azonossága.

Bár leginkább terápiás ágenseknek tekintjük, a jelen találmány szerinti vegyületek jól használhatók lehetnek az ilyen ágensek szűrővizsgálatában is. Felhasználhatunk például egy Fc-peptidet (azaz például az Fc-SH2 domén peptidet) egy anti-Fc-vel borított lemezeket alkalmazó esszében. A hordozó, főleg az Fc, az oldhatatlan peptideket oldhatókká teheti, és ilymódon számos különböző esszében jól használható.

A jelen találmány szerinti vegyületek használhatók terápiás vagy megelőzési célokra, ha megfelelő gyógyászati hordozóval formulázzuk őket majd hatásos mennyiséget adunk be egy ilyen kezelésre szoruló betegnek, azaz például embernek (vagy más

emlősnek). A jelen találmány rokon aspektusaira is vonatkozik a jelen találmány.

A jelen találmány számos további aspektusai és előnyei nyilvánvalóvá válnak, ha áttekintjük az ábrákat és a találmány részletes leírását.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a mellékelt ábrákat.

Az 1. ábra a találmány egyik példaként megadott eljárásának sematikus bemutatása. Ebben az előnyben részesített eljárásban a hordozó egy Fc domén, ami a peptidhez kovalens kötéssel kapcsolódik, egy olyan DNS konstrukcióról expresszálódva, ami mind az Fc domént, mind a peptidet kódolja. Amint az az 1. ábráról látható, az Fc domének ebben az eljárásban spontán dimereket képeznek.

A 2. ábrán példaként bemutatott Fc dimereket ábrázolunk, amik egy IgG1 ellenanyagból származhatnak. Az „Fc" jelölés az ábrán bármilyen Fc variánst jelenthet, ami az „Fc domén" itt megadott jelentésébe tartozik. „X^1" és „X^2" jelentése az alábbiakban definiált peptidek vagy linker-peptid kombinációk. A specifikus dimerek az alábbiak:

A,D: Egy diszulfid-híddal kapcsolt dimerek. Az IgG1 ellenanyagok tipikus esetben két diszulfid-híddal rendelkeznek a csukló régióban, a konstans és a variábilis domének között. A 2A. és 2D. ábrák Fc doménje előállítható, ha a két diszulfid-híd között csonkítunk, vagy ha a ciszteinil csoportot egy nem-reagáló csoporttal (azaz például alanil csoporttal) helyettesítjük. A 2A.

ábrán az Fc domén a peptidek N-terminálisán kapcsolódik; a 2D. ábrán a C-terminálison.

B,E: Két diszulfid-híddal összekapcsolt dimerek. Ezt az Fc domént a kiindulási ellenanyag olyan csonkolásával állíthatjuk elő, hogy megtartsa mindkét ciszteinil csoportját az Fc domén láncokban, vagy egy olyan konstrukcióról való expresszióval, ami egy ilyen Fc domént kódoló szekvenciát tartalmaz. A 2B. ábrán az Fc domén kapcsolódik a peptidek N-terminálisához; a 2E. ábrán a C-terminálisához.

C,F: Nem-kovalens dimerek. Az Fc domén úgy állítható elő, hogy csak csonkítással vagy helyettesítéssel eliminálјuk a ciszteinil csoportokat. Szükség lehet arra, hogy eliminálјuk a ciszteinil csoportokat, hogy ezzel elkerüljük azokat a szennyeződéseket, amik a ciszteinil csoportnak a gazdasejtben levő más fehérjék ciszteinil csoportjaival való reakcióiban képződnek. Az Fc doménnek nem-kovalens kötődése elegendő lehet ahhoz, hogy a dimereket összetartsuk.

Más dimerek úgy állíthatók elő, ha egy másik típusú ellenanyagból (azaz például IgG2, IgM) származó Fc doméneket használunk.

A 3. ábrán a jelen találmány szerint előnyben részesített vegyületek struktúráját mutatjuk be, amiknek jellemzője, hogy tandem ismétlődik a farmakológiailag aktív peptid. A 3A. ábrán egy egyláncú molekula látható, és bemutatja a molekula DNS konstrukcióját. A 3B. ábrán egy dimer látható, amiben a linker-peptid rész a dimernek csak egyik láncán található meg. A 3C.

ábrán egy dimer látható, aminek mindkét láncán megvan a peptid-rész. A 3C. ábra dimere spontán képződik bizonyos gazdasejtekben, ha a 3A. ábrán látható egyláncú molekulát kódoló DNS konstrukciót expresszáljuk. Más gazdasejtekben a sejtek olyan körülmények közé helyezhetők, hogy a dimerek képződését részesítsék előnyben, vagy a dimereket előállíthatjuk *in vitro*.

A 4. ábrán a humán IgG1 Fc példaként megadott nukleinsav- és aminosav szekvenciái láthatók (1. és 2. számú szekvencia), amik jól használhatók a jelen találmányban.

Az 5. ábrán a pegilezett 19-es peptid készítésének szintézissémája látható (3. számú szekvencia).

A 6. ábrán a pegilezett 20-as peptid készítésének szintézissémája látható (4. számú szekvencia).

A 7. ábrán az alább következő 2. példában „Fc-TMP" néven említett molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (5. és 6. számú szekvencia).

A 8. ábrán az alább következő 2. példában „Fc-TMP-TMP" néven említett molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (7. és 8. számú szekvencia).

A 9. ábrán az alább következő 2. példában „TMP-TMP-Fc" néven említett molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (9. és 10. számú szekvencia).

A 10. ábrán az alább következő 2. példában „TMP-Fc" néven említett molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (11. és 12. számú szekvencia).

A 11. ábrán az *in vivo* generált vérlemezkék száma látható olyan normális nőstény BDF1 egerekben, amiket a különböző vegyületek egy 100 μg/kg bolus injekciójával kezeltünk, a használt szakkifejezések jelentését az alábbiakban adjuk meg.

PEG-MDF: 20 kDa átlagos molekulasúlyú PEG-et kapcsolunk reduktív aminálással a természetes humán TPO aminosavainak N-terminális aminocsoportjához, ami *Escherichia coli*-ban expresszálódik (azaz nincs glikozilezve);

TMP: a TPO-t utánzó peptid, aminek aminosav szekvenciája IEGPTLRQWLAARA (13. számú szekvencia);

TMP-TMP: a TPO-t utánzó peptid, aminek aminosav szekvenciája IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (14. számú szekvencia);

PEG-TMP-TMP: a 14. számú szekvenciának megfelelő peptid, amiben a PEG csoport egy 5 kDa átlagos molekulasúlyú csoport, és a 6. ábrán látható módon kapcsolódik;

Fc-TMP-TMP: a 8. számú szekvenciának megfelelő vegyület (8. ábra), egy azonos második monomerrel dimerizálva (azaz a 7-es és 10-es cisztein csoportok a második monomer megfelelő cisztein csoportjaihoz kapcsolódnak, dimert képezve, amint az a 2. ábrán látható); és

TMP-TMP-Fc: a 10. számú szekvenciának megfelelő vegyület (9. ábra), ugyanúgy dimerizálva mint az Fc-TMP-

TMP, azzal az eltéréssel, hogy a a TMP-TMP peptidnek nem az N-terminálisához, hanem inkább a C-terminálisához kapcsolódik.

A 12. ábrán az *in vivo* generált vérlemezkék száma látható olyan normális nőstény BDF1 egerekben, amiket a különböző vegyületekkel kezeltünk, a vegyületeket beültetett ozmotikus pumpákkal juttatva be 7 nap alatt. A vegyületek ugyanazok, mint amiket a 7. ábrán definiáltunk.

A 13. ábrán az alább következő, 3. példában „Fc-EMP" néven definiált molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (15. és 16. számú szekvencia).

A 14. ábrán az alább következő, 3. példában „EMP-Fc" néven definiált molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (17. és 18. számú szekvencia).

A 15. ábrán az alább következő, 3. példában „EMP-EMP-Fc" néven definiált molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (19. és 20. számú szekvencia).

A 16. ábrán az alább következő, 3. példában „Fc-EMP" néven definiált molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (21. és 22. számú szekvencia).

A 17A. és 17B. ábrán a pCFM1656-be az egyedi AatII restrikciós hasítási hely (#4364-es pozíció a pCFM1656-ban) és az egyedi SacII restrikciós hasítási hely (#4585-ös pozíció a pCFM1656-ban) közé beépített DNS szekvencia (23. számú szekvencia) látható, amivel kapjuk a pAMG21 expressziós plazmidot (ATCC letéti szám: 98113).

A 18A. ábrán a különböző vegyületek egy 100 μg/kg bolus injekciójával kezelt normális nöstény BDF1 egerekben generálódott hemoglobin, vörös vérsejt és hematokrit érték látható. A 18B. ábrán ugyanazokat az eredményeket látjuk olyan egereknél, amiket 7 napig 100 μg/kg per nap dózisban mikro-ozmotikus pumpával kezeltünk, a bevitt EMP mennyisége 100 μg/kg, a bevitt rhEPO mennyisége 30E/egér. (A neutrofil, limfocita és vérlemezke értékek egyik kísérletben sem változtak). Ezeknél az ábráknál a szakkifejezések jelentését az alábbiakban adjuk meg:

Fc-EMP: a 16. számú szekvenciának (13. ábra) megfelelő vegyület, egy azonos második monomerrel (azaz a 7-es és 10-es cisztein csoportok a második monomer megfelelő cisztein csoportjaihoz kötődnek, a 2. ábrán látható módon dimert képezve) dimerizálva;

EMP-Fc: a 18. számú szekvenciának (14. ábra) megfelelő vegyület, ugyanúgy dimerizálva, mint az Fc-EMP, azzal az eltéréssel, hogy az Fc domén az EMP peptidnek a C-terminálisához kötődik, nem az N-terminálisához;

EMP-EMP-Fc: ugyanannak a peptidnek (20. számú szekvencia) tandem ismétlődésére vonatkozik, ami a peptidek C-terminálisán keresztül ugyanahhoz az Fc doménhez kötődik;

Fc-EMP-EMP: a peptidnek ugyanarra a tandem ismétlődésére vonatkozik, de ugyanaz az Fc domén a tandem ismétlődés az N-terminálison keresztül kapcsolódik.

Minden molekula *Escherichia coli*-ban expresszálódik, ezért nincsenek glikozilezve.

A 19A. és 19B. ábrán az alábbi, 4. példában ismertetett Fc-TNF-alfa inhibitor fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1055. és 1056. számú szekvencia).

A 20A. és 20B. ábrán az alábbi, 4. példában ismertetett TNF-alfa inhibitor-Fc fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1057. és 1058. számú szekvencia).

A 21A. és 21B. ábrán az alábbi, 5.példában ismertetett Fc-IL-1 antagonista fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1059. és 1060. számú szekvencia).

A 22A. és 22B. ábrán az alábbi, 5.példában ismertetett IL-1 antagonista-Fc fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1061. és 1062. számú szekvencia).

A 23A., 23B és 23C. ábrán az alábbi, 6.példában ismertetett Fc-VEGF antagonista fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1063. és 1064. számú szekvencia).

A 24A. és 24B. ábrán az alábbi, 6.példában ismertetett VEGF antagonista-Fc fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1065. és 1066. számú szekvencia).

A 25A. és 25B. ábrán az alábbi, 6.példában ismertetett Fc-MMP inhibitor fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1067. és 1068. számú szekvencia).

A 26A. és 26B. ábrán az alábbi, 6.példában ismertetett MMP inhibitor-Fc fúziós molekula nukleotid- és aminosav szekvenciája látható (1069. és 1070. számú szekvencia).

Az alábbiakban ismertetjük a leírásban használt szakkifejezések jelentését.

A „tartalmaz" szakkifejezés jelentése olyan vegyület, ami további aminosavakat hordoz vagy az N-terminálisán, vagy a C-terminálisán, vagy mindkettőn. Természetesen ezeknek a további aminosavaknak nem szabad szignifikánsan zavarni a vegyület aktivitását.

A „hordozó" szakkifejezés jelentése egy olyan molekula, ami megakadályozza a lebomlást, és/vagy növeli a felezési időt, csökkenti a toxicitást, csökkenti az immunogenitást, vagy fokozza egy terápiás fehérje biológiai aktivitását. Hordozó lehet például egy Fc domén (amit előnyben részesítünk), valamint egy lineáris polimer (azaz például polietilénglikol (PEG), polilizin, dextrán, stb.); egy elágazó láncú polimer [Denkenwalter és mtsai: 4,289,872 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1981. szeptember 15.);Tam: 5,229,490 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1993. július 20.); Frechet és mtsai: WO 93/21259 (1993. október 28.)], egy lipid, egy koleszterin csoport (azaz például szteroid), szénhidrát vagy oligoszacharid; vagy bármilyen természetes vagy szintetikus fehérje, polipeptid vagy peptid, ami egy megmentő receptorhoz kötődik. A hordozókat az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A „természetes Fc" szakkifejezés olyan molekulára vagy szekvenciára vonatkozik, ami tartalmazza egy nem-antigén kötő fragmens szekvenciáját, ami a teljes ellenanyag emésztéséből származik, függetlenül attól, hogy monomer vagy multimer for-

májúak. A természetes Fc eredeti immunglobulin forrása előnyösen humán eredetű és bármilyen immunglobulin lehet, bár az IgG1-et és az IgG2-t részesítjük előnyben. A természetes Fc-k monomer polipeptidekből állnak, amik dimer vagy multimer formává állnak össze kovalens (azaz például diszulfid kötések) vagy nem-kovalens kötésekkel. Az Fc molekulák monomer alegységei közötti intermolekuláris diszulfid-hidak száma 1 és 4 között változik, az osztálytól (azaz, hogy IgG, IgA vagy IgE) vagy alosztálytól (azaz, hogy IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2) függően. A természetes Fc egyik példája egy IgG papainos emésztéséből származó, diszulfid-hidat tartalmazó dimer [Ellison és mtsai: Nucleic Acids Research 10, 4071-4079 (1982)]. A „természetes Fc" szakkifejezés jelentése a továbbiakban egyaránt vonatkozik a monomer, dimer és multimer formákra is.

Az „Fc variáns" szakkifejezés jelentése egy olyan molekula vagy szekvencia, ami egy természetes Fc módosítása révén jött létre, de még tartalmaz kötőhelyet a mentő receptor, az FcRn számára. A WO 97/34631 (1977. szeptember 25.) és WO 96/32478 számú szabadalmi bejelentésben leírnak példaként használható Fc variánsokat, valamint a mentő receptorral való kölcsönhatásokat, amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk. Tehát az „Fc variáns" szakkifejezés egy olyan molekula vagy szekvencia, ami egy nem-humán, természetes Fc-ből van humanizálva. Emellett, egy természetes Fc tartalmaz olyan helyeket, amik eltávolíthatók, mivel olyan struktúrális tulajdonságokat vagy biológiai aktivitást biztosítanak, amire nincs

szükség a jelen találmány szerinti fúziós fehérjékhez. Tehát az „Fc variáns" szakkifejezés egy olyan molekulára vagy szekvenciára vonatkozik, amiből egy vagy több természetes Fc hely vagy csoport hiányzik, amik érintik, vagy részt vesznek az alábbiakban: 1) diszulfid-híd képződés, 2) inkompatibilitás egy kiválasztott gazdasejttel, 3) N-terminális heterogenitás egy kiválasztott gazdasejtben való expresszió után, 4) glikozilezés, 5) komplementtel való kölcsönhatás, 6) egy, a mentő-receptortól eltérő receptorhoz való kötődés, vagy 7) ellenanyag-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC). Az Fc variánsokat az alábbiakban részletesebben ismertetjük.

Az „Fc domén" szakkifejezés az előzőkben definiált természetes Fc és Fc variáns molekulákra és szekvenciákra vonatkozik. Ugyanúgy, mint az Fc variánsok és természetes Fc-k esetében az „Fc domén" szakkifejezés jelentése monomer vagy multimer formájú molekula, függetlenül attól, hogy teljes ellenanyagból lett emésztve, vagy más módszerekkel lett előállítva.

A „multimer" szakkifejezés jelentése az Fc doménekre vagy Fc doméneket tartalmazó molekulákra alkalmazva olyan molekulákat jelent, amik két vagy több polipeptid láncot tartalmaznak, amiket kovalens vagy nem-kovalens kötés, vagy pedig mind kovalens mind nem-kovalens kölcsönhatás tartössze. Az IgG molekulák tipikus esetben dimereket képeznek; az IgM pentamereket képez, az IgG dimereket képez, az IgA pedig monomereket, dimereket, trimereket vagy tetramereket képez. A multimerek úgy képződhetnek, hogy kihasználják az Fc természetes Ig forrásának

szekvenciáját és az ebből származó aktivitását, vagy pedig származékképzéssel (az alábbiakban definiált módon), mint például a természetes Fc.

A „dimer" szakkifejezés jelentése az Fc doménekre vagy az doméneket tartalmazó molekulákra alkalmazva olyan molekulákat jelent, amik két, kovalens- vagy nem-kovalens kötéssel összetartott polipeptid láncból állnak. Tehát a jelen találmány oltalmi körébe tartozó, példaként megadott dímerek a 2. ábrán láthatók.

A „származékképzés" és „származék" vagy „származékolt" szakkifejezés olyan eljárásokra, és az azokból keletkező vegyületekre vonatkozik, amikben 1) a vegyületnek van egy ciklikus része; például keresztkötés van a vegyületben levő cisztein csoportok között; 2) a vegyület keresztkötést tartalmaz, vagy tartalmaz keresztkötés létrehozására alkalmas helyeket; például a vegyületnek van egy ciszteinil csoportja, és ezáltal tenyészetben vagy *in vivo* keresztkötéses dimereket képez; 3) egy vagy több peptidkötést egy nem-peptidil kötés helyettesít; 4) az N-terminálist $-NRR^1$, $-NRC(O)R^1$, $-NRC(O)OR^1$, $-NRS(O)_2R^1$, -NHC(O)NHR csoporttal, szukcinimid csoporttal, vagy helyettesített vagy helyettesítetlen benziloxikarbonil-NH- csoporttal helyettesítjük, amiben az R és az R^1, valamint a gyűrű helyettesítők jelentése ugyanaz, mint amit itt meghatározunk; 5) a C-terminálist $-CO(O)R^2$ vagy $-NR^3R^4$ csoportokkal helyettesítjük, amiben R^2, R^3 és R^4 jelentését a továbbiakban határozzuk meg; és 6) olyan vegyületek, amikben az egyes aminosavakat olyan ágensekkel

végzett kezeléssel módosítjuk, amik képesek reagálni a kiválasztott oldalláncokkal vagy terminális csoportokkal. A származékokat az alábbiakban részletesen ismertetjük

A „peptid" szakkifejezés jelentése 2-40 aminosavból álló molekula, előnyben részesítjük a 3-20 aminosavból álló molekulákat, és leginkább a 6-15 aminosavból álló molekulákat részesítjük előnyben. A példaként megadott peptideket véletlenszerűen állíthatjuk elő az előzőkben ismertetett bármelyik módszerrel, egy peptid-könyvtárban tarthatjuk (azaz például fág-bemutató könyvtárban), vagy fehérjék emésztésével állíthatjuk elő.

A „randomizált" szakkifejezés peptid-szekvenciákra alkalmazva teljesen véletlenszerű szekvenciákat jelent (azaz fág-bemutatásos módszerekkel), valamint olyan szekvenciákat, amikben a természetes körülmények között előforduló molekula egy vagy több csoportját egy olyan aminosav csoporttal helyettesítjük, ami a természetes molekula adott pozíciójában nem fordul elő. A peptid-szekvenciák azonosítására használt módszer lehet a fág-bemutatás, az *Escherichia coli* bemutatás, a riboszóma bemutatás, az RNS-peptid szűrővizsgálat, a kémiai szűrővizsgálat és hasonlók.

A „farmakológiailag aktív" szakkifejezés azt jelenti, hogy egy ilyen leírt anyagnak olyan aktivitása van, ami befolyásol egy gyógyászati paramétert (azaz például vérnyomást, vérsejt-számot, koleszterin-szintet) vagy kóros állapotot (azaz például rákot, autoimmun rendellenességet). Tehát a gyógyászatilag aktív peptid

az alábbiakban definiált agonista vagy mimetikus és antagonista peptideket tartalmaz.

A „mimetikus peptid" és „agonista peptid" szakkifejezés jelentése olyan peptid, aminek egy fehérjével összehasonlítható biológiai aktivitása van (azaz például EPO, TPO, G-CSF), és kölcsönhatásba lép egy számunkra érdekes fehérjével. Ezek a szakkifejezések emellett olyan peptidekre is vonatkoznak, amik indirekt módon utánozzák egy számunkra érdekes fehérje aktivitását, azaz például potenciálják a számunkra érdekes fehérje természetes ligandumának hatásait; például a 2. és 7. táblázatban felsorolt G-CSF mimetikus peptideket. Tehát az „EPO-mimetikus peptid" szakkifejezés jelentése bármilyen peptid, ami Wrighton és munkatársai valamint Naranda és munkatársai szerint leírható [Wrighton és mtsai: Science 273, 458-463 (1996); Naranda és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 96, 7569-74 (1999)], vagy bármelyik, a 2. táblázatban megadott referencia alapján EPO-mimetikusként meghatározott peptid. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

A „TPO-mimetikus peptid" szakkifejezés olyan peptidekre vonatkozik, amik Cwirla és munkatársai szerint azonosíthatók, vagy származékként előállíthatók [Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997); 5,869,451 számú Amerikai Egyesült Államok-

beli szabadalmi leírás (1999. február 9.); 5,932,946 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1999. augusztus 3.)], vagy a 2. táblázatban szereplő bármelyik más referencia szerint TPO-mimetikus peptideként azonosíthatók, valamint az elözökben említettekkel egyidőben benyújtott „Thrombopoietic Compounds" című Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk) szerint TPO-mimetikus peptideként azonosíthatók. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

A „CTLA4-mimetikus peptid" szakkifejezés bármilyen peptidre vonatkozhat, amit Fukumoto és munkatársai szerint annak azonosíthatunk, vagy származékként előállíthatunk [Fukumoto és mtsai: Nature Biotech. 16, 267-270 (1998)]. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

Az „antagonista peptid" vagy „inhibítor peptid" szakkifejezés olyan peptidre vonatkozik, ami blokkolja, vagy valamilyen módon zavarja a számunkra érdekes asszociálódott fehérje biológiai aktivitását, vagy biológiai aktivitása összehasonlítható a számunkra érdekes asszociálódott fehérje ismert antagonistájáéval vagy inhi-

bitoráéval. Tehát a „TNF-antagonista peptid" szakkifejezés olyan peptidekre vonatkozik, amiket Takasaki és munkatársai szerint annak azonosíthatunk, vagy származékként előállíthatunk [Takasaki és mtsai: Nature Biotech 15, 1266-1270 (1997)], vagy a 2. táblázat bármelyik referenciája alapján TNF-antagonista aktivitással rendelkezik. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

Az „IL-1 antagonista" és „IL-1ra-mimetikus peptid" szakkifejezés olyan peptidekre vonatkozik, amik gátolják vagy csökkentik az IL-1 receptor IL-1-gyel való aktiválását. Az IL-1 receptor aktiválása az IL-1, IL-1 receptor és IL-1 receptor kiegészítő fehérje közötti komplex kialakulásának eredménye. Az IL-1 antagonista vagy IL-1ra-mimetikus peptidek kötődnek az interleukin-1-hez, az IL-1 receptorhoz vagy az IL-1 receptor kiegészítő fehérjéhez, és megakadályozzák hogy a komplex bármelyik két vagy három komponense kialakítsa a komplexet. A példaként megadott interleukin-1 antagonista vagy IL-1ra-mimetikus peptidek az 5,608,035 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban, az 5,786,331 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban és az 5,880,096 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertetett módon azonosithatók vagy származékként előállíthatók, vagy a 2. táblázat bármelyik referenciájában ismertetett módon azono-

sithatók IL-1ra-mimetikus vagy interleukin-1 antagonista aktivitással rendelkező anyagként. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

A „VEGF-antagonista peptid" szakkifejezés olyan peptidekre vonatkozik, amik Fairbrother leírása szerint, vagy a 2. táblázat bármelyik referenciája szerint VEGF-antagonistaként azonosíthatók, vagy származékként előállíthatók [Fairbrother: Biochem. 37, 17754-17764 (1998)]. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

Az „MMP inhibitor peptid" szakkifejezés olyan peptidekre vonatkozik, amik Koivunen leírása szerint, vagy a 2. táblázat bármelyik referenciája szerint MMP inhibitorként azonosíthatók, vagy származékként előállíthatók [Koivunen: Nature Biotech. 17, 768-774 (1999)]. A szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára nyilvánvaló, hogy mindegyik említett referencia lehetővé teszi, hogy az itt ismertetettől eltérő peptideket válasszanak ki, az ismertetett eljárásokat különböző peptid-könyvtárakra alkalmazva.

Emellett a jelen találmány fiziológiásan elfogadható sóit is megfontoltuk. A „fiziológiásan elfogadható sók" szakkifejezés je-

lentése bármilyen só, amiről ismert, vagy később felfedezik róla, hogy gyógyászatilag elfogadható. Néhány specifikus példa: acetát, trifluoracetát, hidrogén-halogenidek, azaz például a hidroklorid és hidrobromid, a szulfát, citrát, tartarát, glikolát és oxalát.

A vegyületek struktúrája

Általánosságban

A jelen találmány szerint előállított készítményekben a peptidet egy hordozóhoz kapcsoljuk a peptid N-terminálisán vagy C-terminálisán keresztül. Tehát a jelen találmány szerinti hordozó-peptid molekulák az alábbi, I általános képlettel írhatók le:

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b \qquad \text{I}$$

aholis:

F^1 jelentése hordozó (előnyösen egy Fc domén);

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható lehet: $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$ és $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$,

P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül gyógyászatilag aktív peptid;

L^1, L^2, L^3 és L^4 jelentése egymástól függetlenül linker; és

a, b, c, d, e és f jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy a és b közül legalább az egyik értéke 1.

Tehát a I általános képletű vegyület tartalmazza az előnyben részesített, II általános képletű vegyületet

$$X^1\text{-}F^1 \qquad \text{II}$$

valamint annak multimerjeit, amikben F^1 jelentése egy Fc domén, és az X^1 C-terminálisához kapcsolódik;

tartalmazza a III általános képletű vegyületet

$$F^1\text{-}X^2 \qquad \text{III}$$

valamint annak multimerjeit, amikben F^1 jelentése egy Fc domén, és az X^2 N-terminálisához kapcsolódik;

tartalmazza a IV általános képletű vegyület

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1 \qquad \text{IV}$$

valamint annak multimerjeit, amikben F^1 jelentése egy Fc domén, és az $(L^1)_c$-P^1 N-terminálisához kapcsolódik;

tartalmazza a V általános képletű vegyület

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2 \qquad \text{V}$$

valamint annak multimerjeit, amikben F^1 jelentése egy Fc domén, és az L^1-P^1-L^2-P^2 N-terminálisához kapcsolódik

Peptidek

Bármilyen számú peptid használható a jelen találmány szerint. Különösen azok a peptidek érdekesek, amik utánozzák az EPO, TPO, növekedési hormon, G-CSF, GM-CSF, IL-1ra, leptin, CTLA4, TRAIL, TGF-alfa és TGF-béta aktivitását. A peptid-antagonisták is érdekesek, főleg azok, amik antagonistái a TNF, leptin, bármelyik interleukin (IL-1, 2, 3,....), valamint a komplement aktiválásában szerepet játszó fehérjék (azaz például a C3b) aktivitásának. A célzó peptidek is érdekesek, beleértve a tumor-

homológ peptideket, a membrán-transzportáló peptideket és hasonlókat. A peptidek összes említett osztálya felfedezhető az ebben a leírásban idézett referenciákban, valamint más referenciákban ismertetett eljárásokkal.

A fágbemutatás különösen jól használható a jelen találmány szerinti peptidek előállításában. Azt állították, hogy a random peptidek könyvtáraiból az affinitás-szelekció használható bármilyen géntermék bármilyen helyéhez illeszkedő peptid-ligandum azonosítására [Dedman és mtsai: Journal of Biological Chemistry 268, 23025-23030 (1993)]. A fágbemutatás különösen jól használható olyan peptidek azonosítására, amik az olyan, számunkra érdekes peptidekhez kötődnek, mint például a sejtfelszín receptorok vagy bármilyen, lineáris epitopokkal rendelkező fehérje [Wilson és mtsai: Can. J. Microbiol. 44, 313-329 (1998); Kay és mtsai: Drug Disc. Today 3, 370-378 (1998)]. Az ilyen fehérjéket Herz és munkatársai alaposan összefoglalták [Herz és mtsai: J. Receptor & Signal Transduction Res. 17(5), 671-776 (1997)], amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk. Az ilyen, számunkra érdekes fehérjék használatát előnyben részesítjük a jelen találmányban.

A peptidek különösen előnyben részesített csoportja, amelyek a citokin receptorokhoz kötődnek. A citokineket nemrégiben osztályozták a receptor kódjuk alapján [Inglot: Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 45, 353-357 (1997), amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. Ezek közül a receptorok közül leginkább a CKR családot részesítjük

előnyben (I-es család a 3. táblázatban). A receptorok osztályozását a 3. táblázatban mutatjuk be.

3. Táblázat

Citokin receptorok, a receptor kód alapján osztályozva

Citokinek (ligandumok)		Receptor típus	
család	alcsalád	család	alcsalád
I. Hematopoietikus citokinek	1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15	I. CitokinR (CKR	1. megosztott gammaCr
	2. IL-3, IL-5, GM-CSF		2. megosztott GP140 bétaR
	3. IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, leptin (OB)		3. megosztott RP 130
	4. G-CSF, EPO, TPO, PRL, GH		4. „egyláncú" R
	5. IL-17, HVS-IL-17		5. Más R[c]
II. IL-10 ligandumok	IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10	II. IL-10 R	

3. Táblázat (folyt.)

Citokin receptorok, a receptor kód alapján osztályozva

Citokinek (ligandumok)		Receptor típus	
család	alcsalád	család	alcsalád
III. Interferonok	1. IFN-alfa1, alfa2, alfa4, m, t, IFN-béta[d]	III. Interferon R	1. IFNAR
	2. IFN-gamma		2. IFNGR
IV. IL-1 ligandumok	1. IL-1alfa, IL-1béta, IL-1Ra	IV. IL-1R	
V. TNF ligandumok	1. TNF-alfa, TNF-béta (LT), FAS1, CD40L, CD30L, CD27L	V. NGF/TNF R[e]	
VI. Kemokinek	1. alfa kemokinek: IL-8, GRO alfa,béta,gamma, IF-10, PF-4, SDF-1	VI. Kemokin R	1. CXCR
	2. béta kemokinek: MIP1alfa, MIP1béta, MCP-1,2,3,4, RANTES, eotaxin		2. CCR

3. Táblázat (folyt.)

Citokin receptorok, a receptor kód alapján osztályozva

Citokinek (ligandumok)		Receptor típus	
család	alcsalád	család	alcsalád
	3. gamma kemokinek: limfotaktin		3. CR 4. DARC
VII. Növekedési faktorok		VII. RKF	1. Tk alcsalád
	1.1 SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, FLT-3L, VEGF, SSV-PDGF		1.1 IgTK III R
	1.2 FGFalfa, FGFbéta		1.2 IgTK IV R
	1.3 EGF, TGF-alfa, VV-F19 (EGF-szerű)		1.3 Cisztein-ben gazdag TK-I
	1.4 IGF-I, IGF-II, inzulin		1.4 Cisztein-ben gazdag TK-II
	1.5 NGF, BDNF, NT-3, NT-4[s]		1.5 Cisztein csomó TK V
	2. TGF-béta1, béta2, béta3		2. STK alcsalád[b]

---

[c] Az IL-17R a CKR családhoz tartozik, de a jelzett 4 alcsaládból egyikhez sem osztható be

[d] Más IFN Type I altípusok beosztatlanul maradnak. A hematopoietikus citokinek, az IL-10 ligandumok és az interferonok nem rendelkeznek funkcionális belső protein-kinázokkal. A citokínek jeladó molekulái a JAK-ok, a STAT-ok és a rokon nem-receptor molekulák. Az IL-14-et, IL-16-ot és az IL-18-at klónozták, de a receptor kód szerint beosztatlanul maradtak.

[e] A TNF receptorok többféle, különböző intracelluláris molekulákat használnak a jelátvitelhez, beleértve a FAS R és az 55 kDa-os TNF-alfaR „haláldoménjét", ami részt vesz a citotoxikus hatásaiban. Az NGF/TNF R képes megkötni az NGF-et és a rokon faktorokat, valamint a TNF ligandumokat is. A kemokin receptorok G-fehérjéhez kapcsolt, hét transzmembrán (7TM, serpentine) domén receptorok.

[f] A Duffy vércsoport antigén (DARC) egy eritrocita receptor, ami számos különböző kemokint megköt. Az immunglobulin szupercsaládhoz tartozik, de jelátvitelének jellemzői tisztázatlanok maradtak.

[g] A neurotróf citokinek asszociálódhatnak az NGF/TNF receptorokkal is.

[h] Az STKS számos más TGF-β-rokon faktorra is vonatkozik, amik beosztatlanul maradnak. A fehérje-kinázok belső részei a

receptor-kináz család (RKF) intracelluláris doménjének. Az enzimek a receptorokon keresztül vesznek részt a jelátvitelben.

Ennek a találmánynak a példaként megadható peptidjei az alábbi, 4-20. táblázatban találhatók. Ezeket a peptideket a szakterületen ismert módszerekkel lehet előállítani. Az egybetűs aminosav rövidítéseket használjuk. Ezekben a szekvenciákban (és a leírás teljes szövegében, hacsak egyes esetekben külön nem jelezzük az eltérést) X azt jelenti, hogy bármelyik természetes aminosav jelen lehet. Ezek közül a peptidek közül bármelyik egymás után (tandem) kapcsolható (azaz szekvenciálisan), linkerekkel vagy linkerek nélkül, és a táblázatban megadunk néhány tandem-kapcsolt példát. A linkereket „Λ" jelöléssel látjuk el, és ez bármelyik, a leírásban ismertetett linker lehet. A tandem ismétlődéseket és linkereket az érthetőség kedvéért pontosvesszőkkel választjuk el. Bármelyik cisztein csoportot tartalmazó peptid keresztkötést képezhet egy másik, ciszteintartalmú peptiddel, amik közül mindkettő, vagy bármelyik lehet hordozóhoz kötött. Néhány keresztkötéses példát a táblázatban adunk meg. Bármelyik peptid, amelyik egynél több cisztein-csoportot tartalmaz, képes intrapeptid diszulfid-hidakat is képezni; lásd például az 5. táblázatban az EPO-mimetikus peptideket. Az intrapeptid diszulfid-kötéses peptideket a táblázatban adjuk meg. Ezek közül a peptidek közül az alábbiakban ismertetett módon bármelyikből készíthetünk származékot, és néhány peptid-származékot megadunk a táblázatban. A táblázatban levő peptid-származékok inkább példa jellegűek mint korlátozó jellegűek, mivel az eredeti

peptid (amiből a származék készült) is használható a jelen találmányban. Azokban a származékokban, amikben a C-terminálist egy aminocsoporttal zárhatjuk le, a lezáró csoportot $-NH_2$ csoportként mutatjuk be. Azokban a származékokban, amikben az aminosav csoportokat nem aminosav egységekkel helyettesítjük, a helyettesítéseket σ jelöléssel látjuk el, ami bármelyik, Bhatnagar és munkatársai, valamint Cuthbertson és munkatársai által leírt egységet jelöli [Bhatnagar és mtsai: J. Medicinal Chem. 39, 3814-9 (1996); Cuthbertson és mtsai: J. Medicinal Chem. 40, 2876-82 (1997), amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk]. A J és Z helyettesítések jelentését (Z_5, Z_6, ...Z_{40}) az 5,608,035, 5,786,331 és 5,880,096 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban adják meg, amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk. Az EPO-mimetikus szekvenciák esetében (5. táblázat) az X_2-X_{11} helyettesítések, valamint az „n" egész szám jelentése a WO 96/40772 számú szabadalmi leírásban található meg, amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk. A „Ψ", „Θ" és „+" helyettesítések jelentése Sparks és munkatársai publikációjában található [Sparks és mtsai: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA 93 1540-4 (1996), amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. X_4, X_5, X_6 és X_7 jelentése az 5,773,569 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban található meg, amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk, az alábbi kivétellel: az integrint kötő fehérjék esetében X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_5, X_6, X_7 és X_9 jelentése a WO

95/14714 számú nemzetközi szabadalmi leírásban (1995. június 1.) és a WO 97/08203 számú nemzetközi szabadalmi leírásban (1997. március 6.) adják meg, amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk; a VIP-mimetikus peptidek esetében X_1, X_1', X_1'', X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 és Z, valamint az m és n egész számok jelentése a WO 97/40070 számú szabadalmi leírásban található meg, amely publikációt a továbbiakban szintén referenciaként kezelünk. A továbbiakban Xaa és Yaa jelentése a WO 98/09985 (1998. március 12.) számú szabadalmi leírásban található meg, amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk. AA_1, AA_2, AB_1, AB_2 és AC jelentése a WO 98/53842 számú nemzetközi szabadalmi leírásban található meg (1998. december 3.), amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk. A 17. táblázatban X^1, X^2, X^3 és X^4 jelentése az EP 0 911 393 számú európai szabadalmi leírásban található meg (1999. április 28.). A vastagítva nyomtatott csoportok D-aminosavak. Minden peptidet peptidkötések tartanak össze, hacsak az eltérést külön nem jelezzük. A rövidítéseket a leírás végén soroljuk fel. A „szekvencia sorszáma" oszlopban „NR" jelentése az, hogy az adott szekvenciához nincs szükség szekvencia-listára.

31.226

4. Táblázat

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
211$Z_7Z_8QZ_5YZ_6Z_9Z_{10}$	212
XXQZ_5YZ_6XX	907
Z_7XQZ_5YZ_6XX	908
$Z_7Z_8QZ_5YZ_6Z_9Z_{10}$	909
211$Z_7Z_8QZ_5YZ_6Z_8Z_{10}$	910
$Z_{12}Z_{13}Z_{14}Z_{15}Z_{16}Z_{17}Z_{18}Z_{19}Z_{20}Z_{21}211Z_7Z_8QZ_5YZ_6Z_9Z_{10}$L	917
$Z_{23}NZ_{24}Z_{39}Z_{25}Z_{26}Z_{27}Z_{28}Z_{29}Z_{30}Z_{40}$	979
TANVSSFEWTPYYWQPYALPL	213
SWTDYGYWQPYALPISGL	214
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	215
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	216
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	217
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	218
FEWTPGYWQPY	219
FEWTPGYWQHY	220
FEWTPGWYQJY	221
AcFEWTPGYWYQJY	222
FEWTPGYWpYQJY	223
FAWTPGYWQJY	224
FEWAPGYWQJY	225
FEWVPGYWQJY	226

214236

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
FEWTPGYWQJY	227
AcFEWTPGYWQJY	228
FEWTPaWYQJY	229
FEWTPSarWYQJY	230
FEWTPGYYQPY	231
FEWTPGWWQPY	232
FEWTPGNYWQPY	233
FEWTPvYWQJY	234
FEWTPecGYWQJY	235
FEWTPAibYWQJY	236
FEWTSarGYWQJY	237
FEWTPGYWQPY	238
FEWTPGYWQHY	239
FEWTPGWYQJY	240
AcFEWTPGWYQJY	241
FEWTPGW-pY-QJY	242
FAWTPGYWQJY	243
FEWAPGYWQJY	244
FEWVPGYWQJY	245
FEWTPGYWQJY	246
AcFEWTPGYWQJY	247

214236

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
FEWTPAWYQJY	248
FEWTPSarWYQJY	249
FEWTPGYYQPY	250
FEWTPGWWQPY	251
FEWTPNYWQPY	252
FEWTPVYWQJY	253
FEWTPecGYWQJY	254
FEWTPAibYWQJY	255
FEWTSarGYWQJY	256
FEWTPGYWQPYALPL	257
1NaPEWTPGYYQJY	258
JEWTPGYYQJY	259
FEWVPGYYQJY	260
FEWTPSYYQJY	261
FEWTPNYYQJY	262
TKPR	263
RKSSK	264
RKQDK	265
NRKQDK	266
RKQDKR	267
ENRKQDKRF	268

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
VTKFYF	269
VTKFY	270
VTDFY	271
SHLYWQPYSVQ	671
TLVYWQPYSLQT	672
RGDYWQPYSVQS	673
VHVYWQPYSVQT	674
RLVYWQPYSVQT	675
SRVWFQPYSVQS	676
NMVYWQPYSIQT	677
SVVFWQPYSVQT	678
TFVYWQPYALPL	679
TLVYWQPYSIQR	680
RLVYWQPYSIQR	681
SPVFWQPYSIQI	682
WIEWWQPYSVQS	683
SLIYWQPYSLQM	684
TRLYWQPYSWQR	685
RCDYWQPYSWQT	686
MRVFWQPYSVQN	687
KIVYWQPYSVQT	688

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
RHLYWQPYSVQR	689
ALVWWQPYSEQI	690
SRVWQPYSLQS	691
WEQPYALPLE	692
QLVWWQPYSVQR	693
DLRYWQPYSVQV	694
ELVWWQPYSLQL	695
DLVWWQPYSVQW	696
NGNYWQPYSEQV	697
ELVYWQPYSIQR	698
ELMYWQPYSVQE	699
NLLYWQPYSMQD	700
GYEWYQPYSVQR	701
SRVWYQPYSVQR	702
LSEQYQPYSVQR	703
GGGWWQPYSVQR	704
VGRWQPYSVQR	705
VHVYWQPYSVQR	706
QARWYQPYSVQR	707
VHVYWQPYSVQT	708
RSVYWQPYSVQR	709

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
TRVWFQPYSVQR	710
GRIWFQPYSVQR	711
GRVWFQPYSVQR	712
ARTWYQPYSVQR	713
ARVWWQPYSVQM	714
RLMFYQPYSVQR	715
ESMWYQPYSVQR	716
HFGWWQPYSVHM	717
ARFWWQPYSVQR	718
RLVYWQPYAPIY	719
RLVYWQPYSYQT	720
RLVYWQPYSLPI	721
RLVYWQPYSVQA	722
SRVWYQPYAKGL	723
SRVWYQPYAQGL	724
SRVWYQPYAMPL	725
SRVWYQPYSVQA	726
SRVWYQPYSLGL	727
SRVWYQPYAREL	728
SRVWYQPYSRQP	729
SRVWYQPYFVQP	730

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
EYEWYQPYALPL	731
IPEYWQPYALPL	732
SRIWWQPYALPL	733
DPLFWQPYALPL	734
SRQWVQPYALPL	735
IRSWWQPYALPL	736
RGYWQPYALPL	737
RLLWVQPYALPL	738
EYRWFQPYALPL	739
DAYWVQPYALPL	740
WSGYFQPYALPL	741
NIEFWQPYALPL	742
TRDWVQPYALPL	743
DSSWQPYALPL	744
IGNWQPYALPL	745
NLRWDQPYALPL	746
LPEFWQPYALPL	747
DSYWWQPYALPL	748
RSQYYQPYALPL	749
ARFWLQPYALPL	750
NSYFWQPYALPL	751

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
RFMYWQPYSVQR	752
AHLFWQPYSVQR	753
WWQPYALPL	754
YYQPYALPL	755
YFQPYALGL	756
YWYQPYALPL	757
RWWQPYATPL	758
GWYQPYALGF	759
YWYQPYALGL	760
IWYQPYAMPL	761
SNMQPYQRLS	762
TFVYWQPYAVGLPAAETACN	763
TFVYWQPYSVQMTITGKVTM	764
TFVYWQPYSSHXXVPXGFPL	765
TFVYWQPYYGNPQWAIHVRH	766
TFVYWQPYVLLELPEGAVRA	767
TFVYWQPYVDYVWPIPIAQV	768
GWYQPYVDGWR	769
RWEQPYVKDGWS	770
EWYQPYALGWAR	771
GWWQPYARGL	772

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
LFEQPYAKALGL	773
GWEQPYARGLAG	774
AWVQPYATPLDE	775
MWYQPYSSQPAE	776
GWTQPYSQQGEV	777
DWFQPYSIQSDE	778
PWIQPYARGFG	779
RPLYWQPYSVQV	780
TLIYWQPYSVQI	781
RFDYWQPYSDQT	782
WHQFVQPYALPL	783
EWDSVYWQPYSVQTLLR	784
WEQNVYWQPYSVQSFAD	785
SDVVYWQPYSVQSLEM	786
YYDGVYWQPYSVQVMPA	787
SDIWYQPYALPL	788
QRIWWQPYALPL	789
SRIWWQPYALPL	790
RSLYWQPYALPL	791
TIIWEQPYALPL	792
WETWYQPYALPL	793

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
SYDWEQPYALPL	794
SRIWCQPYALPL	795
EIMFWQPYALPL	796
DYVWQQPYALPL	797
MDLLVQWYQPYALPL	798
GSKILWYQPYALPL	799
ROGANIWYQPYALPL	800
GGGDEPWYQPYALPL	801
SOLERTWYQPYALPL	802
ETWVREWYQPYALPL	803
KKGSTQWYQPYALPL	804
LQARMINWYQPYALPL	805
EPRSQKWYQPYALPL	806
VKQKWRWYQPYALPL	807
LRRHDVWYQPYALPL	808
RSTASIWYQPYALPL	809
ESKEDQWYQPYALPL	810
EGLTMKWYQPYALPL	811
EGSREGWYQPYALPL	812
VIEWWQPYALPL	813
VWYWEQPYALPL	814

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
ASEWWQPYALPL	815
FYEWWQPYALPL	816
EGWWVQPYALPL	817
WGEWLQPYALPL	818
DYVWEQPYALPL	819
AHTWWQPYALPL	820
FIEWFQPYALPL	821
WLAWEQPYALPL	822
WMEWWQPYALPL	823
ERMWQPYALPL	824
NXXVXXPYALPL	825
WGNWYQPYALPL	826
TLYWEQPYALPL	827
VWRWEQPYALPL	828
LLWTQPYALPL	829
SRIWXXPYALPL	830
SDIWYQPYALPL	831
WGYYXXPYALPL	832
TSGWYQPYALPL	833
VHPYXXPYALPL	834
AHSYFQPYALPL	835

31236

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
XXIWYQPYALPL	836
AQLHSQPYALPL	837
WANWFQPYALPL	838
SRLYSQPYALPL	839
GVTFSQPYALPL	840
SIVWSQPYALPL	841
SRDLVQPYALPL	842
HWGHVYWQPYSVQDDLG	843
SWHSVYWQPYSVQSVPE	844
WRDSVYWQPYSVQPESA	845
TWDAVYWQPYSVQKWLD	846
TPPWVYWQPYSVQSLDP	847
YWSSVYWQPYSVQSVHS	848
YWYQPYALGL	849
YWYQPYALPL	850
EWIQPYATGL	851
NWEQPYAKPL	852
AFYQPYALPL	853
FLY QPYALPL	854
VCKQPYLEWC	855
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	856

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
QGWLTWQDSVDMYWQPYALPL	857
FSEAGYTWPENTYWQPYALPL	858
TESPGGLDWAKIYWQPYALPL	859
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	860
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	861
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	862
MNDQYSEVSTFPYWQPYALPL	863
SWSEAFEQPRNLYWQPYALPL	864
QYAEPSALNDWGYWQPYALPL	865
NGDWATADWSNYYWQPYALPL	866
THDEHIYWQPYALPL	867
MLETYTTWTPGYWQPYALPL	868
WSDPLTRDADLYWQPYALPL	869
SDAFTTQDSQAMYWQPYALPL	870
GDDAAWRTDSLTYWQPYALPL	871
AIIRQLYRWSEMYW QPYALPL	872
ENTYSPNWADSMYW QPYALPL	873
MNDQTSEVSTFPYW QPYALPL	874
SVGEDHNFWTSEYW QPYALPL	875
QTPFTWEESNAYYW QPYALPL	876
ENPFTWQESNAYYW QPYALPL	877

214236

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
VTPFTWEDSNVFYW QPYALPL	878
QIPFTWEQSNAYYWQPYALPL	879
QIPFTWEQSNAYYWQPYALPL	880
EPTFTWEESKATYWQPYALPL	881
QIPFTWEESNAYYWQPYALPL	882
ESPLTWEESNAYYWQPYALPL	883
ETPLTWEESNAYYWQPYALPL	884
EATFTWEASNAYYWQPYALPL	885
EALFTWKESTAYYWQPYALPL	886
STP-TWEESNAYYWQPYALPL	887
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	888
KAPFTWEESNAYYWQPYALPL	889
STSFTWEESNAYYWQPYALPL	890
DSTFTWEESNAYYWQPYALPL	891
YIPFTWEESNAYYWQPYALPL	892
QTAFTWEESNAYYWQPYALPL	893
ETLFTWEESNATYWQPYALPL	894
VSSFTWEESNAYYWQPYALPL	895
QPYALPL	896
Py-1-NapPYQJYALPL	897
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	898

31.235

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
FEWTPGYWQPYALPL	899
FEWTPGYWQJYALPL	900
FEWTPGYYQJYALPL	901
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	902
FTWEESNAYYWQJYALPL	903
ADVLYWQPYAPVTLWV	904
GDVAEYWQPYALPLTSL	905
SWTDYGYWQPYALPLTSL	906
FEWTPGYWQPYALPL	911
FEWTPGYWQJYALPL	912
FEWTPGWYQPYALPL	913
FEWTPGWYQJYALPL	914
FEWTPGYYQPYALPL	915
FEWTPGYYQPJALPL	916
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	918
SWTDYGYWQPYALPISGL	919
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	920
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	921
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	922
DGYDRWRQSGER YWQPYALPL	923
FEWTPG YWQPYALPL	924

31.236

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
FEWTPGYWQPY	925
FEWTPG YWQJY	926
EWTPG YWQPY	927
FEWTPGWYQJY	928
AEWTPGYWQJY	929
FAWTPGYWQJY	930
FEATPGYWQJY	931
FEWAPGYWQJY	932
FEWTAGYWQJY	933
FEWTPAYWQJY	934
FEWTPGAWQJY	935
FEWTPGYAQJY	936
FEWTPGYWQJA	937
FEWTGGYWQJY	938
FEWTPGYWQJY	939
FEWTJGYWQJY	940
FEWTPecGYWQJY	941
FEWTPAibYWQJY	942
FEWTPSarYWQJY	943
FEWTSarGYWQJY	944
FEWTPNYWQJY	945

31,239

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
FEWTPVYWQJY	946
FEWTVPYWQJY	947
AcFEWTPGWYQJY	948
AcFEWTPGYWQJY	949
INap-EWTPGYYQJY	950
YEWTPGYYQJY	951
FEWVPGYYQJY	952
FEWTPGYYQJY	953
FEWTPsYYQJY	954
FEWTPnYYQJY	955
SHLY-Nap-QPYSVQM	956
TLVY-Nap-QPYSLQT	957
RGDY-Nap-QPYSVQS	958
VYWQPYSVQ	960
VY-Nap-QPYSVQ	961
TFVYWQJYALPL	962
FEWTPGYYQJ-Bpa	963
XaaFEWTPGYYQJ-Bpa	964
FEWTPGY-Bpa-QJY	965
AcFEWTPGY-Bpa-QJY	966
FEWTPG-Bpa-YQJY	967

SI-2338

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
AcFEWTPG-Bpa-YQJY	968
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	969
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	970
Bpa-EWTPGYYQJY	971
AcBpa-EWTPGYYQJY	972
VYWQPYSVQ	973
RLVYWQPYSVQR	974
RLVY-Nap-QPYSVQR	975
RLDYWQPYSVQR	976
RLVWFQPYSVQR	977
RLVYWQPYSIQR	978
DNSSWYDSFLL	980
DNTAWYESFLA	981
DNTAWYENFLL	982
PAREDNTAWYDSFLIWC	983
TSEYDNTTWYEKFLASQ	984
SQIPDNTAWYQSFLLHG	985
SPFIDNTAWYENFLLTY	986
EQIYDNTAWYDHFLLSY	987
TPFIDNTAWYENFLLTY	988
TYTYDNTAWYERFLMSY	989

214228

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
TMTQDNTAWYENFLLSY	990
TIDNTAWYANLVQTYPQ	991
TIDNTAWYERFLAQYPD	992
HIDNTAWYENFLLTYTP	993
SQDNTAWYENFLLSYKA	994
QIDNTAWYERFLLQYNA	995
NQDNTAWYESFLLQYNT	996
TIDNTAWYENFLLNHNL	997
TIDNTAWYERFLQQGWH	998
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	999
YIPFTWEESNAYYWQPYALPL	1000
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	1001
pY-INap-pY-QJYALPL	1002
TANWSSFEWTPGYWQPYALPL	1003
FEWTPGYWQJYALPL	1004
FEWTPGYWQPYALPLSD	1005
FEWTPGYYQJYALPL	1006
FEWTPGYWQJY	1007
AcFEWTPGWYQJY	1008
AcFEWTPGWYQJY	1009
AcFEWTPGYYQJY	1010

4. Táblázat (folyt.)

IL-1 antagonista peptid-szekvencia

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
AcFEWTPaYWQJY	1011
AcFEWTPaWYQJY	1012
AcFEWTPaYYQJY	1013
FEWTPGYYQJYALPL	1014
FEWTPGYWQJYALPL	1015
FEWTPGWYQJYALPL	1016
TANVSSFEWTPGYWQJYALPL	1017
AcFEWTPGYWQJY	1018
AcFEWTPGWYQJY	1019
AcFEWTPGYYQJY	1020
AcFEWTPAYWQJY	1021
AcFEWTPAWYQJY	1022
AcFEWTPAYYQJY	1023

5. Táblázat

EPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
YXCXXGPXTWXCXP	83
YXCXXGPXTWXCXP- YXCXXGPXTWXCXP	84
YXCXXGPXTWXCXP-Λ- YXCXXGPXTWXCXP	85
YXCXXGPXTWXCXP- Λ | (ε-amin) K | βA |	86
YXCXXGPXTWXCXP- Λ (α-amin)	86
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	87
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	88
GGVYAACRMGPITWVCSPLGG	89
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	90
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	91
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	92
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-Λ- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	93
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	94
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	95
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK-Λ- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	96

5. Táblázat

EPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS- Λ | (ε-amin) K | βA |	97
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS- Λ (α-amin)	97
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(-Λ-biotin)	98
$CX_4X_5GPX_6TWX_7C$	421
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	422
VGNYMAHMGPITWVCRPGG	423
GGPHHVYAACRMGPLTWIC	424
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	425
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	426
TIAQYICYMGPETWECRPSPKA	427
YSCHFGPLTWVCK	428
YCHFGPLTWVC	429
X_3 $X_4X_5GPX_6TWX_7X_8$	124
YX_2 X_3 $X_4X_5GPX_6TWX_7X_8$	461
$X_1YX_2X_3X_4X_5GPX_6TWX_7X_8X_9X_{10}X_{11}$	419
$X_1YX_2CX_4X_5GPX_6TWX_7CX_9X_{10}X_{11}$	420
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	1024
GGTISCHFGPLTWVCKPQGG	1025
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	1026

5. Táblázat (folyt.)

EPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	1029
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	1030
VGNYMAHMGPITWVCRPGG	1035
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	1036
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	1037
TIAQYICYCYMGPETWECRPSPKA	1038
YSCHFGPLTWVCK	1039
YCHFGPLTWVC	1040
SCHFGPLTWVCK	1041
$(AX_2)_nX_3X_4X_5GPX_6TWX_7X$	1042

6. Táblázat

TPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
IEGPTLRQWLAARA	13
IEGPTLRQWLAAKA	24
IEGPTLREWLAARA	25
IEGPTLRQWLAARA-A- IEGPTLRQWLAARA	26
IEGPTLRQWLAAKA-A- IEGPTLRQWLAAKA	27

214236

6. Táblázat (folyt.)

TPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
IEGPTLRQCLAARA-A- IEGPTLRQCLAARA └──────────────────┘	28
IEGPTLRQWLAARA-A-K(BrAc)-A- IEGPTLRQWLAARA	29
IEGPTLRQWLAARA-A-K(PEG)-A- IEGPTLRQWLAARA	30
IEGPTLRQCLAARA-A-IEGPTLRQWLAARA | IEGPTLRQCLAARA-A-IEGPTLRQWLAARA	31 31
IEGPTLRQWLAARA-A-IEGPTLRQCLAARA | IEGPTLRQWLAARA-A-IEGPTLRQCLAARA	32 32
VRDQIXXXL	33
TLREWL	34
GRVRDQVAGW	35
GRVKDQIAQL	36
GRVDQVSWAL	37
ESVREQVMKY	38
SVRSQISASL	39
GVRETVYRHM	40
GVREVIVMHML	41
GRVRDQIWAAL	42
AGVRDQILIWL	43
GRVRDQIMLSL	44
GRVRDQI(X_3)L	45

34.238

6. Táblázat (folyt.)

TPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
CTLRQWLQGC	46
CTLQEFLEGC	47
CTRTEWLHGC	48
CTLREWLHGGFC	49
CTLREWVFAGLC	50
CTLRQWLILLGMC	51
CTLAEFLASGVEQC	52
CSLQEFLSHGGYVC	53
CTLREFLDPTTAVC	54
CTLKEWLVSHEVWC	55
CTLREWL$(X)_{2-6}$C	56-60
REGPTLRQWM	61
EGPTLRQWLA	62
ERGPFWAKAC	63
REGPRCVMWM	64
CGTEGPTLSTWLDC	65
CEQDGPTLLEWLKC	66
CELVGPSLMSWLTC	67
CLTGPFVTQWLYEC	68
CRAGPTLLEWLTLC	69

31.235

6. Táblázat (folyt.)

TPO-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
CADGPTLREWISFC	70
$C(X)_{1-2}$EGPTLREWL$(X)_{1-2}$C	71-74
CGCTLREWLHGGFCGG	75
GGCADGPTLREWISFCGG	76
GNADGPTLRQWLEGRRPKN	77
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	78
HGRVGPTLREWKTQVATKK	79
YIKGPTLRQWLKSREHTS	80
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	81
SIEGPTLREWLTSRTPHS	82

7. Táblázat

G-CSF mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
EEDCK	99
EEDCK | EEDCK	99 99
EEDσK	100
EEDσK | EEDσK	100 100
pGluEDσK	101
pGluEDσK | pGluEDσK	101 101
PicSDσK	102
PicSDσK | PicSDσK	102 102
EEDCK-Λ-EEDCK	103
EEDXK-Λ-EEDXK	104

8. Táblázat

TNF antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
YCFTASENHCY	106
YCFTNSENHCY	107
YCFTRSENHCY	108
FCASENHCY	109
YCASENHCY	110
FCNSENHCY	111
FCNSENRCY	112
FCNSVENRCY	113
YCSQSVSNDCF	114
FCVSNDRCY	115
YCRKEGQVCY	116
YCKEPGQCY	117
YCRKEMGCY	118
FCRKEMGCY	119
YCWSQNLCY	120
YCELSQYLCY	121
YCWSQNYCY	122
YCWSQYLCY	123
DFLPHYKNTSLGHRP	1085
AA_1-AB_1 | AC | AA_2-AB_2	

9. Táblázat

Integrin-kötő peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
$RX_1ETX_2WX_3$	441
$RX_1ETX_2WX_3$	442
RGDGX	443
CRGDGXC	444
$CX_1X_2RLDX_3X_4$	445
CARRLDAPC	446
CPSRLDSPC	447
$X_1X_2X_3RGDX_4X_5X_6$	448
$CX_2CRGDCX_5C$	449
CDCRGDCFC	450
CDCRGDCLC	451
CLCRGDCIC	452
$X_1X_2DDX_4X_5X_7X_8$	453
$X_1X_2X_3DDX_4X_5X_7X_6X_8$	454
CWDDGWLC	455
CWDDLWWLC	456
CWDDGLMC	457
CWDDGWMC	458
CSWDDGWLC	459
CPDDLWWLC	460
NGR	NR

VÉGSŐDÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PC 203506

PC 203506

9. Táblázat (folyt.)

Integrin-kötő peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
GSL	NR
RGD	NR
CGRECPRLCQSSC	1071
CNGRCVSGCAGRC	1072
CLSGSLSC	1073
RGD	NR
NGR	NR
GSL	NR
NGRAHA	1074
CNGRC	1075
CDCRGDCFC	1076
CGSLVRC	1077
DLXXL	1043
RTDLDSLRTYTL	1044
RTDLDSLRTY	1053
RTDLDSLRT	1054
RTDLDSLR	1078
GDLDLLKLRLTL	1079
GDLHSLRQLLSR	1080
RDDLHMLRLQLW	1081
SSDLHALKKRYG	1082
RGDLKQLSELTW	1083
RGDLAALSAPPV	1084

10. Táblázat

Szelektin antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
DITWDQLWDLMK	147
DITWDELWKIMN	148
DYTWFELWDMMQ	149
QITWAQLWNMMK	150
DMTWHDLWTLMS	151
DYSWHDLWEMMS	152
EITWDQLWEVMN	153
HVSWEQLWDIMN	154
HITWDQLWRIMT	155
RNMSWLELWEHMK	156
AEWTWDQLWHVMNPAESQ	157
HRAEWLALWEQMSP	158
KKEDWLALWRIMSV	159
ITWDQLWDLMK	160
DITWDQLWDLMK	160
DITWDQLWDLMK	162
DITWDQLWDLMK	163
CQNRYTDLVAIQNKNE	462
AENWADNEPNNKRNNED	463
RKNNKTWTWVGTKKALTNE	464
KKALTNEAENWAD	465

10. Táblázat(folyt.)

Szelektin antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
CQXRYTDLVAIQNKXE	466
RKXNXXWTWVGTXKXLTEE	467
AENWADGEPNNKXNXED	468
CXXXYTXLVAIQNKXE	469
RKXXXXWXWVGTXKXLTXE	470
AXNWXXXEPNNXXXED	471
XKXKTXEAXNWXX	472

11. Táblázat

Antipatogén peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQQ	503
GFFALI**P**KIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGGQE	504
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	505
GFFALI**P**KIISSPLFKTLLSAV	506
KGFFALI**P**KIISSPLFKTLLSAV	507
KKGFFALI**P**KIISSPLFKTLLSAV	508
KKGFFALI**P**KIISSPLFKTLLSAV	509
GFFALI**P**KIIS	510
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	511
GIGA**V**LK**V**LTTGLPAL**I**SWIKR**K**RQQ	512
GIGA**V**LK**V**LTTGLPAL**I**SWIKR**K**RQQ	513

11. Táblázat (folyt.)

Antipatogén peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
GIGA**V**LK**V**LTTGLPAL**I**SWIKR	514
A**V**LK**V**LTTGLPAL**I**SWIKR	515
KL**L**LLLK**L**LL**L**K	516
KL**LL**KLL**L**K**L**LK	517
KL**LL**KLL**L**K**L**LK	518
KKLLKLKLKLKK	519
KLLLKLLLKLLK	520
KLLLKLKLKLLK	521
KLLLLK	522
KLLLKLLK	523
KLLLKLKLKLLK	524
KLLLKLKLKLLK	525
KLLLKLKLKLLK	526
KAAAKAAAKAAK	527
KVVVKVVVKVVK	528
KVVVKVVVKVVK	529
KVVVKVVVKVK	530
KVVVKVVVKVVK	531
KLILKL	532
KVLHLL	533
LKLRLL	534
KPLHLL	535

11. Táblázat (folyt.)

Antipatogén peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
KLILKLVR	536
KVFHLLHL	537
HKFRIKL	538
KPFHILHL	539
KIIIKIKIKIIK	540
KIIIKIKIKIIK	541
KIIIKIKIKIIK	542
KIPIKIKIKIPK	543
RIIIRIRIRIIR	545
RIIIRIRIRIIR	546
RIIIRIRIRIIR	547
RIVIRIRIRLIR	548
RIIVRIRLRIIR	549
RIGIRLRVRIIR	550
KIVIRIRIRLIR	551
RIAVKWRLRFIK	552
KIGWKLRVRIIR	553
KKIGWLIIRVRR	554
RIVIRIRIRLIRIR	555
RIIVRIRLRIIRVR	556
RIGIRLLRVRIIRRV	557
KIVIRIRARLIRIRIR	558

11. Táblázat (folyt.)

Antipatogén peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
RIIVKIRLRIIKKIRL	559
KIGIKARVRIIRVKII	560
RIIVHIRLRIIHHIRL	561
HIGIKAHVRIIRVHII	562
RIYVKIHLRYIKKIRL	563
KIGHKARVHIIRYKII	564
RIYVKPHPRYIKKIRL	565
KPGHKARPHIIRYKII	566
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	567
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	568
KIGWKLRVRIIRVKIGRLR	569
KIVIRIRIRLIRIRIRKIVKVKRIR	570
RFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIK	571
KAGWKLRVRIIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK	572
RIYVKPHPRYIKKIRL	573
KPGHKARPHIIRYKII	574
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	575
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	576
RIYVSKISIYIKKIRL	577
KIVIFTRIRLTSIRIRSIV	578
KPIHKARPTIIRYKMI	579
ciklusosCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	580

11. Táblázat (folyt.)

Antipatogén peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	581
CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	582
ciklusosCRIVIRIRIRLIRIRC	583
ciklusosCKPGHKARPHIIRYKIIC	584
ciklusosCRFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIKC	585
KLLLKLLLKLLKC	586
KLLLKLLLKLLK	587
KLLLKLKLKLLKC	588
KLLLKLLLKLLK	589

12. Táblázat

VIP-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
HSDAVFYDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN	590
Nle HSDAVFYDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN	591
X_1 X_1' X_1'' X_2	592
X_3S X_4LN	593
NH CH CO KKYX5 NH CH CO X_6 | | $(CH_2)_m$ Z $(CH_2)_n$	594
KKYL	595
NSILN	596

12. Táblázat (folyt.)

VIP-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
KKYL	597
KKY**A**	598
AVKKYL	599
NSILN	600
KKYV	601
SILauN	602
KKYLNle	603
NSYLN	604
NSIYN	605
KKYLPPNSILN	606
LauKKYL	607
CapKKYL	608
KYL	NR
KKYNle	609
VKKYL	610
LNSILN	611
YLNSILN	612
KKYLN	613
KKYLNS	614
KKYLNSI	615
KKYLNSIL	616
KKYL	617

12. Táblázat (folyt.)

VIP-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
KKYDA	618
AVKKYL	619
NSILN	620
KKYV	621
SILauN	622
NSYLN	623
NSIYN	624
KKYLNle	625
KKYLPPNSILN	626
KKYL	627
KKYDA	628
AVKKYL	629
NSILN	630
KKYV	631
SILauN	632
LauKKYL	633
CapKKYL	634
KYL	NR
KYL	NR
KKYNle	635
VKKYL	636
LNSILN	637

12. Táblázat (folyt.)

VIP-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
YLNSILN	638
KKYLNIe	639
KKYLN	640
KKYLNS	641
KKYLNSI	642
KKYLNSIL	643
KKYLD	644
ciklusosCKKYLC	645
CKKYLK | | S-CH_2-CO	646
KKY**A**	647
WWTDTGLW	648
WWTDTGLW	649
WWDTRGLWWWTI	650
FWGNDGIWLESG	651
DWDQFGLWRGAA	652
RWDDNGLWVVL	653
SFMWSHYGIWMG	654
GGRWDQAGLWVA	655
KLWSEQGIWMGE	656
CWSMHGLWLC	657
GCWDNTGIWVPC	658

214238

12. Táblázat (folyt.)

VIP-mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
DWDTRGLWVY	659
SLWDENGAWI	660
KWDDRGLWMH	661
QAWNERGLWT	662
QWDTRGLWVA	663
WNVHGIWQE	664
SWDTRGLWVE	665
DWDTRGLWVA	666
SWGRDGLWIE	667
EWTDNGLWAL	668
SWDEKGLWSA	669
SWDSSGLWMD	670

13. Táblázat

Mdm/hdm antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
TFSDLW	130
QETFSDLWKLLP	131
QPTFSDLWKLLP	132
QETFSDYWKLLP	133
QPTFSDYWKLLP	134
MPRFMDYWEGLN	135

13. Táblázat (folyt.)

Mdm/hdm antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
VQNFIDYWTQQF	136
TGPAFTHYWATF	137
IDRAPTFRDHWFALV	138
PRPALVFADYWETLY	139
PAFSRFWSDLSAGAH	140
PAFSRFWSDLSAGAH	141
PXFXDYWXXL	142
QETFSDLWKLLP	143
QPTFSDLWKLLP	144
QETFSDYWKLLP	145
QPTFSDYWKLLP	146

14. Táblázat

Kalmodulin antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
SCVKWGKKEFCGS	164
SCVKYWGKECGS	165
SCYEWGKLRWCGS	166
SCLRWGKWSNCGS	167
SCWRWGKYQICGS	168
SCVSWGALKLCGS	169
SCIRWGQNTFCGS	170

14. Táblázat (folyt.)

Kalmodulin antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
SCWQWGNLKICGS	171
SCVRWGQLSICGS	172
LKKFNARRKLKGAILTTMLAK	173
RRWKKNFIAVSAANRFKK	174
RKWQKTGHAVRAIGRLSS	175
INLKALAALAKKIL	176
KIWSILAPLGTTLVKLVA	177
LKKLLKLLKKLLKL	178
LKWKKLLKLLKKLLKKLL	179
AEWPSTEIKYLSHFSV	180
AEWPSPTRVISTTYFGS	181
AELAHWPPVKTVLRSFT	182
AEGSWLQLLNLMKQMNN	183
AEWPSLTEIK	184

34.236

15. Táblázat

Árbocsejt antagonista/árbocsejt proteáz inhibitor

peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
SGSGVLKRPLPILPVTR	272
RWLSSRPLPPLPLPPRT	273
GSGSYDTLALPSLPLHPMSS	274
GSGSYDTRALPSLPLHPMSS	275
GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA	276
GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA	277
GSGSSSMRMVPTIGSAKHG	278
RNR	NR
QT	NR
RQK	NR
NRQK	NR
RQK	NR
RNRQKT	436
RNRQ	437
RNRQK	438
NRQKT	439
RQKT	440

16. Táblázat

SH3 antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
RPLPPLP	282
RELPPLP	283
SPLPPLP	284
GPLPPLP	285
RPLPPIP	286
RPLPIPP	287
RRLPPTP	288
RQLPPTP	289
RPLPSRP	290
RPLPTRP	291
RPLPPLP	282
SRLPPLP	292
RALPSPP	293
RRLPRTP	294
RPVPPIT	295
ILAPPVP	296
RPLPMLP	297
RPLPILP	298
RPLPSLP	299
RPLPSLP	300
RPLPMIP	301
RPLPLIP	302

16. Táblázat (folyt.)

SH3 antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
RPLPPTP	303
RSLPPLP	304
RPQPPPP	305
RQLPIPP	306
XXXRPLPPLPXP	307
XXXRPLPPIPXX	308
XXXRPLPPLPXX	309
RXXRPLPPLPXP	310
RXXRPLPPLPPP	311
PPPYPPPPIPXX	312
PPPYPPPPVPXX	313
LXXRPLPXΨP	314
ΨXXRPLPXLP	315
PPXΘXPPPΨP	316
+PPΨPXKPPXWL	317
RPXΨPΨR+SXP	318
PPVPPRPXXTL	319
ΨPΨLPΨK	320
+ΘDXPLPXLP	321

17. Táblázat

Szomatosztatin vagy kortikosztatin mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
X^1 X^2 Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe X^3 Ser X^4	473
AspArgMetProCysArgAsnPhePhePheTrpLysThrPheSer SerCysLys	474
MetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCysLys	475
CysArgAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCysLys	476
AspArgMetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheSerSer Cys	477
MetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCys	478
CysArgAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCys	479
AspArgMetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSer Cys	480
MetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCysLys	481
CysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCysLys	482
AspArgMetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSer Cys	483
MetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCys	484
MetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheSerSerCys	485
AspArgMetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSer CysLys	486

214.236

17. Táblázat (folyt.)

Szomatosztatin vagy kortikosztatin mimetikus peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
MetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCysLys	487
CysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCysLys	488
AspArgMetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSer Cys	489
MetProCysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCys	490
CysArgAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCys	491
AspArgMetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThr SerCysLys	492
MetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCysLys	493
CysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCysLys	494
AspArgMetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThrSer Cys	495
MetProCysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCys	496
CysLysAsnPhePheTrpLysThrPheThrSerCys	497

18. Táblázat

UKR antagonista peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
AEPMPHSLNFSQYLWYT	196
AEHTYSSLWSTYSPLAF	197
AELDLWMRHYPLSFSNR	198
AESSLWTRYAWPSMPSY	199
AEWHPGLSFGSYLWSKT	200
AEPALLNWSFFNPGLH	201
AEWSFYNLHLPEPQTIF	202
AEPLDLWSLYSLPPLAM	203
AEPTLWQLYQFPLRLSG	204
AEISFSELMWLRSTPAF	205
AELSEADLWTTWFGMGS	206
AESSLWRIFSPSALMMS	207
AESLPTLTSILWGKESV	208
AETLFMDLWHDKHILLT	209
AEILNFPLWHEPLWSTE	210
AESQTGTLNTLFWNTLR	211
AEPVVQYELDSYLRSYY	430
AELDLSTFYDIQYLLRT	431
AEFFKLGPNGYVYLHSA	432
FKLXXXGYVYL	433
AESTYHHLSLGYMYTLN	434
YHXLXXGYMYT	435

19. Táblázat

31.236

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
Xaa-Yaa-Arg	NR
Arg-Yaa-Xaa	NR
Xaa-Arg-Yaa	NR
Yaa-Arg-Xaa	NR
Ala-Arg	NR
Arg-Arg	NR
Asn-Arg	NR
Asp-Arg	NR
Cys-Arg	NR
Gln-Arg	NR
Glu-Arg	NR
Gly-Arg	NR
His-Arg	NR
Ile-Arg	NR
Leu-Arg	NR
Lys-Arg	NR
Met-Arg	NR
Phe-Arg	NR
Ser-Arg	NR
Thr-Arg	NR
Trp-Arg	NR
Tyr-Arg	NR

19. Táblázat (folyt.)

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
Val-Arg	NR
Ala-Glu-Arg	NR
Arg-Glu-Arg	NR
Asn-Glu-Arg	NR
Asp-Glu-Arg	NR
Cys-Glu-Arg	NR
Gln-Glu-Arg	NR
Glu-Glu-Arg	NR
Gly-Glu-Arg	NR
His-Glu-Arg	NR
Ile-Glu-Arg	NR
Leu-Glu-Arg	NR
Lys-Glu-Arg	NR
Met-Glu-Arg	NR
Phe-Glu-Arg	NR
Pro-Glu-Arg	NR
Ser-Glu-Arg	NR
Thr-Glu-Arg	NR
Trp-Glu-Arg	NR
Tyr-Glu-Arg	NR
Val-Glu-Arg	NR
Arg-Ala	NR

19. Táblázat (folyt.)

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
Arg-Asp	NR
Arg-Cys	NR
Arg-Gln	NR
Arg-Glu	NR
Arg-Gly	NR
Arg-His	NR
Arg-Ile	NR
Arg-Leu	NR
Arg-Lys	NR
Arg-Met	NR
Arg-Phe	NR
Arg-Pro	NR
Arg-Ser	NR
Arg-Thr	NR
Arg-Trp	NR
Arg-Tyr	NR
Arg-Val	NR
Arg-Glu-Ala	NR
Arg-Glu-Asn	NR
Arg-Glu-Asp	NR
Arg-Glu-Cys	NR
Arg-Glu-Gln	NR

19. Táblázat (folyt.)

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
Arg-Glu-Glu	NR
Arg-Glu-Gly	NR
Arg-Glu-His	NR
Arg-Glu-Ile	NR
Arg-Glu-Leu	NR
Arg-Glu-Lys	NR
Arg-Glu-Met	NR
Arg-Glu-Phe	NR
Arg-Glu-Pro	NR
Arg-Glu-Ser	NR
Arg-Glu-Thr	NR
Arg-Glu-Trp	NR
Arg-Glu-Tyr	NR
Arg-Glu-Val	NR
Ala-Arg-Glu	NR
Arg-Arg-Glu	NR
Asn-Arg-Glu	NR
Asp-Arg-Glu	NR
Cys-Arg-Glu	NR
Gln-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Glu	NR
Gly-Arg-Glu	NR

19. Táblázat (folyt.)

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
His-Arg-Glu	NR
Ile-Arg-Glu	NR
Leu-Arg-Glu	NR
Lys-Arg-Glu	NR
Met-Arg-Glu	NR
Phe-Arg-Glu	NR
Pro-Arg-Glu	NR
Ser-Arg-Glu	NR
Thr-Arg-Glu	NR
Trp-Arg-Glu	NR
Tyr-Arg-Glu	NR
Val-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Ala	NR
Glu-Arg-Arg	NR
Glu-Arg-Asn	NR
Glu-Arg-Asp	NR
Glu-Arg-Cys	NR
Glu-Arg-Gln	NR
Glu-Arg-Gly	NR
Glu-Arg-His	NR
Glu-Arg-Ile	NR
Glu-Arg-Leu	NR

19. Táblázat (folyt.)

Makrofág és/vagy T-sejt gátló peptid-szekvenciák

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma
Glu-Arg-Lys	NR
Glu-Arg-Met	NR
Glu-Arg-Phe	NR
Glu-Arg-Pro	NR
Glu-Arg-Ser	NR
Glu-Arg-Thr	NR
Glu-Arg-Trp	NR
Glu-Arg-Tyr	NR
Glu-Arg-Val	NR

20. Táblázat

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
VEPNCDIHVMWEWECFERL	1027	VEGF-antagonista
GERWCFDGPLTWVCGEES	398	VEGF-antagonista
EGWVWICVADDNGMCVTEAQ	1085	VEGF-antagonista
GWDECDVAEMWEWECFAGV	1086	VEGF-antagonista
GERWCFDGPRAWVCGWEI	501	VEGF-antagonista
EELWCFDGPRAWVCGYVK	502	VEGF-antagonista

20. Táblázat (folyt.)

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
RGWVEICAADDYGRCLTEAQ	1031	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1087	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1088	VEGF-antagonista
GGNECDIARMWEWECFERL	1089	VEGF-antagonista
RGWVEICAADDYGRCL	1090	VEGF-antagonista
CTTHWGFTLC	1028	MMP inhibitor
CLRSGXGC	1091	MMP inhibitor
CXXHWGFXXC	1092	MMP inhibitor
CXPXC	1093	MMP inhibitor
CRRHWGFWFC	1094	MMP inhibitor
STTHWGFTLS	1095	MMP inhibitor
CSLHWGFWWC	1096	CTL4A-mimetikum
GFVCSGIFAVGVGRC	125	CTL4A-mimetikum
APGVRLGCAVLGRYC	126	CTL4A-mimetikum
LLGRMK	105	Antivirális (HBV)
ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSH ASAI	127	C3b antagonista
ICVVQDWGHHRCT	128	C3b antagonista
CVVQDWGHHAC	129	C3b antagonista

20. Táblázat (folyt.)

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLV ATR	185	vinculin-kötés
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLV ATR	186	vinculin-kötés
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNV FPSRRSR	187	vinculin-kötés
SSQNWDMEAGWEDLTAAMLGLLS TIHSSSR	188	vinculin-kötés
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIA SRPSR	189	vinculin-kötés
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPP SLQNSR	190	vinculin-kötés
DVYTKKELIECARRVSEK	191	vinculin-kötés
EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS	192	CABP4-kötés
SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	193	CABP4-kötés
LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNV SSAEGWHVN	194	CABP4-kötés
SGIAQFHIDYNNVS	195	CABP4-kötés
LLGRMK	279	anti-HBV

20. Táblázat (folyt.)

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
ALLGRMKG	280	anti-HBV
LDPAFR	281	anti-HBV
CXXRGDC	322	vérlemezke aggregáció gátlása
RPLPPLP	323	Src antagonista
PPVPPR	324	Src antagonista
XFXDXWXXLXX	325	rákellenes (főleg szarkóma)
KACRRLFGPVDSEQLSRDCD	326	p16-mimetikum
RERWNFDFVTETPLEGDFAW	327	p16-mimetikum
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	328	p16-mimetikum
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	329	p16-mimetikum
RRLIF	330	p16-mimetikum
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKI WFQNRRMKWKK	331	p16-mimetikum
KRRLIFSRQIKIWFQNRRMKWKK	332	p16-mimetikum
Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln	498	CAP37 mimetikum/LPS kötés

20. Táblázat (folyt.)

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys	499	CAP37 mimetikum/LPS kötés
Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val	500	CAP37 mimetikum/LPS kötés
WHWRHRIPLQLAAGR	1097	szénhidrát (GD1 alfa mimetikum)
LKTPRV	1098	β2GPI Ab kötés
NLKTPRV	1099	β2GPI Ab kötés
NLKTPRVGGC	1100	β2GPI Ab kötés
KDKATF	1101	β2GPI Ab kötés
KDKATFGCHD	1102	β2GPI Ab kötés
KDKATFGCHDGC	1103	β2GPI Ab kötés
TLRVYK	1104	β2GPI Ab kötés
ATLRVYKGG	1105	β2GPI Ab kötés
CATLRVYKGG	1106	β2GPI Ab kötés

20. Táblázat (folyt.)

Példaként megadott, további farmakológiailag aktív peptidek

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
INLKALAALAKKIL	1107	membrán-transzport
GWT	NR	membrán-transzport
GWTLNSAGYLLG	1108	membrán-transzport
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL		membrán-transzport

A jelen találmány különösen jól használható azokkal a peptidekkel, amik az alábbi kezelésekben rendelkeznek aktivitással:

rák, ahol a peptid egy VEGF-mimetikum vagy egy VEGF receptor antagonista, egy HER2 agonista vagy antagonista, egy CD20 antagonista és hasonlók;

asztma, ahol a számunkra érdekes peptid egy CHR3 antagonista, egy IL-5 receptor antagonista és hasonlók;

trombózis, ahol a számunkra érdekes peptid egy GPIIb antagonista, egy GPIIIa antagonista és hasonlók;

autoimmun betegségek és más állapotok, amikben az immunmoduláció szerepet játszik, és a számunkra érdekes fehérje egy IL-2 receptor antagonista, egy CD40 agonista vagy antagonista, egy CD40L agonista vagy antagonista, egy timopoitin mimetikum és hasonlók.

Hordozók

A találmány végrehajtásához szükség van legalább egy hordozóra (F^1, F^2), ami a peptidhez az N-terminálison vagy C-terminálison, vagy egy oldalláncon keresztül kapcsolódik az egyik aminosav csoporthoz. Több hordozó is használható; azaz például Fc-k minden egyes végen vagy Fc az egyik végen és egy PEG csoport a másik végen vagy egy oldalláncon.

Az előnyben részesített hordozó egy Fc domén. Az Fc domén fúzionáltatható a peptidek N-terminálisához vagy C-terminálisához, vagy az N-terminálisához és a C-terminálisához. A TPO-mimetikus peptidek esetében a molekula peptid részének N-terminálisához fúzionáltatott Fc domént tartalmazó molekulák biológiailag aktívabbak mint más ilyen fúziók, ezért az N-terminálishoz való fúzionáltatást részesítjük előnyben.

Amint azt az előzőkben említettük, az Fc variánsok megfelelő hordozók a jelen találmány oltalmi körében. Egy természetes Fc alaposan módosítható, hogy a jelen találmány szerinti Fc variánst kapjunk, azzal a feltétellel, hogy a mentő receptorhoz való

kötődés megmarad (lásd például a WO 97/34631 és WO 96/32478 számú szabadalmi leírást). Az ilyen Fc variánsokban egy természetes Fc-nek eltávolíthatjuk egy vagy több olyan helyét, ami olyan strukturális tulajdonságot, vagy funkcionális aktivitást biztosít, ami nem szükséges a jelen találmány szerinti fúziós molekulákhoz. Ezeket a helyeket például csoportoknak a szóban forgó helyre való helyettesítésével, inszerciójával vagy deléciójával távolíthatjuk el, vagy a hely bizonyos részeinek csonkításával. A beszúrt vagy helyettesített csoportok lehetnek megváltoztatott aminosavak is, azaz például peptidomimetikumok vagy D-aminosavak. Az Fc variánsokra számos okból lehet szükség, amik közül néhányat az alábbiakban ismertetünk. A példaként megadott Fc variánsok közé olyan molekulák és szekvenciák tartoznak, amikben:

1. A diszulfid kötés kialakításában szerepet játszó helyeket eltávolítottuk. Az ilyen eltávolítással el lehet kerülni a jelen találmány szerinti molekulák előállítására használt gazdasejtben levő más, ciszteintartalmú fehérjékkel való reakciót. Ebből a célból az N-terminálison levő cisztein-tartalmú szegmenst kivághatjuk, vagy más aminosavakkal (azaz például alaninnal vagy szerinnel) helyettesíthetjük. Pontosabban, a 2. számú szekvencia 20 N-terminális aminosav szegmensét csonkíthatjuk, vagy kivághatjuk, vagy a 2. számú szekvencia 7-es és 10-es pozíciójában levő cisztein csoportokat helyette-

3,239

sithetjük. Még akkor is, ha a cisztein csoportokat eltávolítottuk, az egyláncú Fc domének még képesek dimer Fc domént képezni, amit nem-kovalens kötések tartanak össze.

2. Egy természetes Fc módosítunk, úgy, hogy kompatibilisebbé tegyük egy kiválasztott gazdasejttel. Például eltávolíthatunk egy tipikus természetes Fc N-terminálisának közelében levő PA szekvenciát, amit az *Escherichia coli* egy emésztő enzime, azaz például a prolin iminopeptidáz ismer fel. Hozzáadhatunk egy N-terminális metionin csoportot is, főleg akkor, ha a molekula rekombináns technikával expresszálódik egy bakteriális sejtben, azaz például *Escherichia coli*-ban. A 2. számú szekvencia (4. ábra) Fc doménje egy ilyen Fc variáns.
3. Egy természetes Fc N-terminálisának egy részét eltávolítjuk, hogy megakadályozzuk az N-terminális heterogenitást, ha egy kiválasztott gazdasejtben expresszáljuk. Ebből a célból az N-terminális első 20 aminosava közül bármelyiket kivághatjuk, de főleg az 1-es, 2-es, 3-as, 4-es és 5-ös pozícióban levőket.
4. Egy vagy több glikozilezési helyet eltávolíthatunk. A tipikus esetben glikozilezett csoportok (azaz például az aszparagin) citolitikus választ válthat ki. Ezeket a csoportokat kivághatjuk, vagy nem-glikozileződő csoportokkal helyettesíthetjük (azaz például alaninnal).

5. Eltávolítjuk azokat a helyeket, amik kölcsönhatásba lépnek egy komplementtel, azaz például a C1q kötőhelyekkel. Eltávolíthatjuk például a humán IgG1 EKK szekvenciáját. A komplement begyűjtés nem lehet előnyös a jelen találmány szerinti molekulák esetében, és így el kell kerülni ezeknél az Fc variánsoknál.
6. Eltávolítjuk azokat a helyeket, amik érintik a a mentő receptoroktól eltérő Fc receptorokhoz való kötődéseket. Egy természetes Fc tartalmazhat bizonyos fehér vérsejtekkel való kölcsönhatáshoz szükséges helyeket, amikre nincs szükség a jelen találmány szerinti fúziós molekulákhoz, és ezért eltávolíthatók.
7. Az ADCC helyet eltávolítjuk. Az ADCC helyek ismertek a szakirodalomban [lásd például a Molec. Immunol. 29(5), 633-639 (1992) cikket az IgG1-ben levő ADCC helyekkel kapcsolatban]. Ezekre a helyekre sincs szükség a jelen találmány szerinti fúziós fehérjékben, ezért eltávolíthatók.
8. Ha a természetes Fc egy nem-humán ellenanyagból származik, a természetes Fc humanizálható. Tipikus esetben, egy természetes Fc humanizálásához a nem-humán természetes Fc-ben a kiválasztott csoportokat olyan csoportokkal helyettesítjük, amik normális körülmények között nem találhatók meg a humán természetes Fc-ben. Az ellenanyagok humanizálásának technikái jól ismertek a szakirodalomban.

Az előnyben részesített Fc variánsok közé az alábbiak tartoznak. A 2. számú szekvenciában (4. ábra) a 15-ös pozícióban levő leucin glutamáttal helyettesíthető; a 99-es pozícióban levő glutamát alaninnal helyettesíthető; és a 101-es valamint 103-as pozícióban levő lizin alaninnal helyettesíthető. Emellett, egy vagy több tirozin csoportot helyettesíthetünk fenilalanin csoporttal.

Alternatív hordozó lehet egy fehérje, polipeptid, peptid, ellenanyag, ellenanyag fragmens, vagy egy kis molekula (azaz például egy peptidomimetikus vegyület), ami képes kötődni egy mentő receptorhoz. Hordozóként használhatunk például egy polipeptidet [Presta és mtsai: 5,739,277 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1998. április 14.)]. A peptideket fágbemutatással választhatjuk ki, az FcRn mentő receptorhoz való kötődéssel. Az ilyen mentő receptor-kötődő vegyület szintén a „hordozó" jelentése alá tartozik, és a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak. Az ilyen hordozókat úgy kell kiválasztani, hogy hosszú felezési idejük legyen (azaz például kerülni kell a proteázok által felismert szekvenciákat), alacsony legyen az immunogenitása (azaz például előnyben kell részesíteni a nem-immunogén szekvenciákat, amiket az ellenanyag humanizálása során fedeztek fel.

Amint azt az előzőkben megjegyeztük, polimer hordozók is használhatók az F^1-hez és az F^2-höz. A szakirodalomban jelenleg megtalálhatók a hordozóként használható kémiai egységek kapcsolására használható különböző módszerek [Patent Cooperation Treaty („PCT") WO 96/11953 számú nemzetközi szabadalmi beje-

lentés, címe: „N-terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods", amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. Ez a PCT publikáció többek között leírja a vízoldható polimerek kapcsolódását a fehérjék N-terminálisához.

Egy előnyben részesített polimer hordozó a polietilénglikol (PEG). A PEG csoport lehet bármilyen kényelmes molekulasúlyú, és lehet lineáris vagy elágazó is. A PEG átlagos molekulasúlya előnyösen körülbelül 2 kDa és 100kDa között változik, előnyösebben körülbelül 5 kDa és 50 kDa között változik, legelőnyösebben körülbelül 5 kDa és 10 kDa között változik. A PEG csoportok a találmány szerinti vegyületekhez a PEG csoporton található reaktív csoporton (azaz például aldehid-, amino-, tiol- vagy észtercsoporton) keresztül acilezéssel vagy reduktív alkilezéssel kapcsolódnak a találmány szerinti vegyület reakcióképes csoportjához (azaz például aldehid-, amino- vagy észtercsoportjához).

A szintetikus peptid pegilezésének hasznos stratégiája abból áll, hogy egy oldatban kialakult konjugátum kapcsolaton keresztül kombinálunk egy peptidet és egy PEG egységet, amik olyan speciális funkcionalitásokat hordoznak, amik kölcsönösen reakcióképesek a másikkal. A peptidek könnyen előállíthatók hagyományos szilárd fázisú szintézissel (lásd például az 5. és 6. ábrát, valamint azok magyarázó szövegét). A peptideket „előaktiváljuk", egy specifikus ponton levő funkciós csoporton keresztül. A prekurzorokat tisztítjuk, majd a PEG egységgel való

reakció előtt teljesen jellemezzük. A peptidnek a PEG-gel való ligálása általában vizes fázisban játszódik le, és könnyen követhető fordított fázisú HPLC-vel. A pegilezett peptidek könnyen tisztíthatók preparatív HPLC-vel és analitikai HPLC-vel, aminosav elemzéssel és lézer deszorpciós tömegspektrometriával.

A poliszacharid polimerek a vízoldható polimerek másik típusát képezik, amiket a fehérje módosítására lehet használni. A dextránok olyan poliszacharid polimerek, amik főleg α1-6 kötésekkel kapcsolt glükóz alegységekből állnak. A dextrán maga számos különböző molekulasúlyban beszerezhető, ezek a molekulasúlyok körülbelül 1-70 kDa között vannak. A dextrán egy vízoldható polimer, amit a jelen találmányban hordozóként használhatunk önmagában, vagy más hordozóval (azaz például Fc-vel) kombinálva (lásd például a WO 96/11953 és WO 96/05308 számú szabadalmi leírást). A terápiás vagy diagnosztikai immunglobulinokhoz konjugált dextrán használatát már leírták (lásd például a 0 315 456 számú európai szabadalmi leírást, amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk). A körülbelül 1-20 kDa méretű dextránt részesítjük előnyben, ha a dextránt használjuk hordozóként a jelen találmány szerint.

Linkerek

Bármelyik „linker" csoport opcionális. Ha jelen van, akkor kémiai struktúrája nem kritikus, mivel elsődlegesen térkitöltőként szolgál. A linker előnyösen peptidkötésekkel összekötött aminosavakból áll. Tehát az előnyben részesített megvalósítási

módok szerint a linker 1-20, peptidkötésekkel összekötött aminosavakból áll, és az aminosavakat a 20 természetes aminosavból választjuk ki. Ezek közül az aminosavak közül néhány glikozilezve lehet, amint az a szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló. Egy inkább előnyben részesített megvalósítási mód szerint az 1-20 aminosavat az alábbi csoportból választjuk ki: glicin, alanin, prolin, aszparagin, glutamin és lizin. Még ennél is előnyösebb, ha a linker főleg olyan aminosavakat tartalmaz, amik sztérikusan nem gátoltak, azaz például glicint és alanint. Tehát az előnyben részesített linkerek a poliglicinek (főleg a $(Gly)_4$, $Gly)_5$, poli(Gly-Ala) és a polialaninok. A linkerek többi specifikus példái az alábbiak:

$(Gly)_3Lys(Gly)_4$ (333. számú szekvencia);

$(Gly)_3AsnGlySer(Gly)_2$ (334. számú szekvencia);

$(Gly)_3Cys(Gly)_4$ (335. számú szekvencia); és

GlyProAsnGlyGly (336. számú szekvencia).

A fenti nomenklatúra magyarázatához annyit, hogy például a $(Gly)_3Lys(Gly)_4$ jelentése Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly-. A Gly és az Ala kombinációját is előnyben részesítjük. Az itt bemutatott linkerek csak példaként szolgálnak; a jelen találmány oltalmi körébe tartozó linkerek lehetnek hosszabbak, és tartalmazhatnak más csoportokat is.

A nem-peptid linkerek is lehetségesek. Például az alkil-linkerek, mint például az $-NH-(CH_2)_s-C(O)-$ (amiben s=2-20) is használhatók. Ezek az alkilcsoportok tovább helyettesíthetők lehetnek bármilyen, sztérikusan nem gátló csoporttal, azaz pél-

214235

dául alacsony szénatomszámú alkilcsoporttal (ilyen például a C_1-C_6), alacsony szénatomszám acilcsoporttal, halogénnel (azaz például Cl, Br), CN-, NH_2-, fenil- és más csoportokkal. Egy példaként bemutatható linker egy VI általános képletű PEG linker, amiben n értéke akkora, hogy a linker molekulasúlya 100 és 5000 kDa között legyen, elönyösen 100 és 500 kDa között. A peptid linkerek megváltoztathatók, hogy származékokat állítsunk elő belőlük az előzőkben ismertetett módon.

Származékok

A feltalálók azt is megfontolták, hogy a vegyületek peptid és/vagy hordozó részéből származékot készítsenek. Ezeknek a származékoknak jobb lehet az oldhatóságuk, abszorpciójuk, biológiai felezési idejük és hasonló tulajdonságuk. Az egységek egy másik változat szerint eliminálhatják vagy gyengíthetik a vegyületek nem-kívánt mellékhatásait és hasonlókat. A példaként megadott származékok közé a következő vegyületek tartoznak:

1. A vegyület, vagy annak egy része ciklusos. Például a peptid-rész úgy lehet módosítva, hogy két vagy több Cys csoportot tartalmazzon (például a linkerben), amik diszulfid kötés kialakítása közben ciklizálódnak. A ciklizált származékok készítésére vonatkozó idézetek a 2. táblázatban találhatók.
2. A vegyületek kovalens keresztkötéseket tartalmaznak, vagy képessé tettük őket, hogy a molekulák között keresztkötések alakuljanak ki. Például a peptid-rész úgy módosítható, hogy tartalmazzon egy Cys csoportot, és így képes

legyen intermolekuláris kötést létrehozni egy hasonló molekulával. A vegyület a C-terminálisán keresztül is kialakithat keresztkötést, ugyanúgy, mint a VII általános képletű vegyületben.

3. Egy vagy több peptidil [-C(O)NR-] kapcsolatot (kötést) egy nem-peptidil kötés helyettesit. A nem-peptid kötésekre példa lehet a $-CH_2-$, karbamát [$-CH_2-OC(O)NR-$], a foszfonát, a $-CH_2$-szulfonamid [$-CH_2-S(O)NR-$], a karbamid [-NHC(O)NH-], a $-CH_2$-szekunder amin, és az alkilezett peptid [$-C(O)NR^6$, aholis R^6 jelentése alacsony szénatomszámú alkilcsoport.
4. Az N-terminális van derivatizálva. Tipikus esetben az N-terminális acilezhető vagy helyettesített aminná módosítható. A példaként megadott N-terminálison derivatizált csoportok közé a következők tartoznak: $-NRR^1$ (R^1 nem lehet $-NH_2$), $NRC(O)R^1$, $-NRC(O)OR^1$, $-NRS(O)_2R^1$, szukcinimid, vagy benziloxikarbonil-NH-(CBZ-NH-), amiben R és R_1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alacsony szénatomszámú alkilcsoport, és a fenilcsoport 1-3 helyettesitőt tartalmazhat, amiket az alábbi csoportból választhatunk ki: C_1-C_4 alkilcsoport, C_1-C_4 alkoxicsoport, klóratom és brómatom.
5. A szabad C-terminálison is készithetünk származékokat. A C-terminális tipikus esetben észterezve vagy amidálva van. Használhatjuk például a szakirodalomban ismertetett módszereket, hogy ($NH-CH_2-CH_2-NH_2$) csoportokat adjunk a jelen találmány szerinti vegyületekhez, amik az 504-508.

számú szekvencia bármelyikének N-terminálisát tartalmazzák. Hasonlóképpen, a szakirodalomban ismertetett módszereket használhatjuk arra, hogy $-NH_2$ csoportokat adjunk a jelen találmány szerinti vegyületekhez, amik a 924-955., 963-972., 1005-1013. vagy 1018-1023. számú szekvenciát tartalmazzák N-terminális szekvenciaként. A példaként megadott C-terminális csoportok közé tartoznak az alábbiak: -C(O) R^2, amiben R^2 jelentése alacsony szénatomszámú alkoxicsoport, vagy $-NR^3R^4$, amiben R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy C_1-C_8 alkilcsoport (előnyösen C_1-C_4 alkilcsoport).

6. Egy diszulfid hidat egy másik előnyösebben stabilabb keresztkötéses egységgel (azaz például alkilénnel) helyettesítünk [Bhatnagar és mtsai: J. Medicinal Chem. 39, 3814-9 (1996); Alberts és mtsai: Thirteenth Am. Pep. Symp. 357-9 (1993)].
7. Egy vagy több aminosav csoportot módosítunk. A különböző származékképző ágensek jól ismertek, amik specifikusan reagálnak a kiválasztott oldalláncokkal vagy a terminális csoportokkal, amint azt az alábbiakban részletesen ismertetjük.

A lizil csoportok és az N-terminális csoportok reagáltathatók borostyánkősav- vagy más karbonsavanhidridekkel, amik átalakitják a lizil csoport töltését. Az alfa-amino-csoportból származék készítésére használható más megfelelő reagensek lehetnek az imidoészterek, azaz például a metil-

34.235

pikolinimidát; a piridoxál-foszfát, a piridoxál, a klórbórhidrid, a trinitrobenzolszulfonsav, az O-metil-izokarbamid, a 2,4 pentándion, és a transzaminázzal katalizált reakció glioxiláttal.

Az arginol csoportok módosítható, ha bármelyik hagyományos reagenssel, vagy azok kombinációjával reagáltatjuk, beleértve a fenilglioxált, a 2,3-butándiont, az 1,2-ciklohexándiont és a ninhidrint. Az arginil csoportok származékainak készítéséhez arra van szükség, hogy a reakciót lúgos körülmények között hajtsuk végre, mivel a guanidin funkciós csoportnak magas a pKa értéke. Emellett ezek a reagensek reagálhatnak a lizincsoportokkal, valamint az arginin epszilon-aminocsoportjaival is.

A tirozil csoportok specifikus módosítását is alaposan tanulmányozták, különös figyelmet fordítva arra, hogy spektrális jelöléseket vigyünk be a tirozil csoportokba, aromás diazónium vegyületekkel vagy tetranitrometánnal reagáltatva. Az a legáltalánosabb, ha N-acetilimidazolt és tetranitrometánt használunk O-acetil-tirozil vegyületek és 3-nitro származékok előállítására.

A karboxi oldallánc csoportok (aszpartil vagy glutamil) szelektíve módosíthatók karbodiimidekkel (R´-N=C=-R´), azaz például 1-ciklohexil-3-(2-morfolinil-(4-etil) karbodiimiddel vagy 1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil) karbodiimiddel végzett reakciókkal. Emellett az aszpartil és a glutamil csoportok aszparaginil vagy glutaminil csoportokká konvertálhatók ammónium-ionokkal.

A glutaminil és aszparaginil csoportokat dezaminálhatjuk a megfelelő glutamil és aszparagil csoportokká. Egy másik változat szerint ezek a csoportok enyhén savas körülmények között

dezaminálhatók. Ezeknek a csoportoknak mindegyik formája a jelen találmány oltalmi körébe tartozik

A ciszteinil csoportokat aminosav csoportokkal vagy más egységekkel helyettesíthetjük, vagy azzal a céllal, hogy eliminál-juk a diszulfid kötéseket, vagy ezzel pont ellentétben, sta-bilizáljuk a keresztkötéseket [Bhatnagar és mtsai: J. Medicinal Chem. 39, 3814-9 (1996)].

A bifunkciós ágensekkel végzett származék-képzés jól hasz-nálható arra, hogy a peptideket vagy azok funkcionális szárma-zékait vízoldhatatlan hordozó mátrixokra, vagy más makromole-kuláris hordozókra rögzítsük keresztkötésekkel. Az általánosan használt keresztkötés-ágensek közé tartozik például az 1,1-bisz(diazoacetil)-2-feniletán, a glutáraldehid, az N-hidroxi-szuk-cinimid észterek, például a 4-azido-szalicilsavval képezett észte-rek, a homobifunkciós imidoészterek, beleértve a diszukcinimidil észtereket, azaz például a 3,3'-ditiobisz(szukcinimidilpropionát)-ot és a bifunkciós maleimideket, azaz például a bisz-N-maleimido-1,8-oktánt. A származékképzésre használt ágensek, azaz például a metil-[(3p-azidofenil)ditio]propioimidát foto-akti-válható intermediereket eredményeznek, amik fény hatására képesek keresztkötéseket kialakítani. Egy másik változat szerint a reaktív, vízoldhatatlan mátrixokat, azaz például a brómciánnal aktivált szénhidrátokat és a reagáló szubsztrátokat a 3,969,287, 3,691,016, 4,195,128, 4,247,642, 4,229,537 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertetik, és a

4,330,440 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírást használják a fehérje immobilizálására.

A szénhidrátok (oligoszacharidok) csoportja kényelmesen kapcsolható olyan pontokhoz, amikről ismert, hogy a fehérjékben glikozilezési helyek. Az O-kapcsolt oligoszacharidok általában a szerin (Ser) vagy treonin (Thr) csoporthoz kapcsolódnak, ha az Asn-X-Ser/Thr szekvencia részét képezik, ahol X jelentése bármilyen aminosav lehet, a prolin kivételével. Az N-kapcsolt és O-kapcsolt oligoszacharidok, valamint az egyes típusokban talált cukorcsoportok struktúrája eltérő. Az általánosan előforduló cukrok egyik típusa az N-acetil-neuraminsav (sziálsavnak is nevezik). A sziálsav általában a természetes csoport mind az N-kapcsolt mind az O-kapcsolt oligoszacharidoknál, és negatív töltése következtében savas tulajdonságot biztosít a glikozilezett vegyületnek. Az ilyen helyeket beépíthetjük a jelen találmány szerinti vegyületek linkereibe, és előnyösen a sejt glikozilezi a polipeptid vegyületek rekombináns előállítása során (azaz például emlős sejtekben, mint CHO-ban, BHK-ban, COS-ban). Azonban az ilyen helyek tovább glikozilezhetők a szakterületen ismert szintetikus vagy félszintetikus módszerekkel.

Más lehetséges módosítás a prolin és a lizin hidroxilezése, a szeril és treoniníl csoportok hidroxi csoportjainak foszforilezése, a kénatom oxidálása a Cys csoportban, a lizin, arginin és hisztidin oldalláncok alfa-amino csoportjainak metilezése [Creighton: Proreins: Structure and Molecule Properties, 79-86, W.H. Freeman & Co., San Francisco (1983)].

A jelen találmány szerinti vegyületek a DNS szintjén is megváltoztathatók. A vegyület bármelyik részének DNS szekvenciáját olyan kodonra változtatjuk, ami kompatibilisebb a kiválasztott gazdasejttel. Az *Escherichia coli*-ban, ami az előnyben részesített gazdasejt, ismertek az optimalizált kodonok. A kodonok helyettesíthetők, hogy eliminálják a restrikciós hasítási helyeket, vagy hogy csendes restrikciós hasítási helyeket vigyünk be, amik segíthetik a DNS processzálását a kiválasztott gazdasejtben. A hordozó, linker és peptid DNS szekvenciák módosíthatók, hogy bármelyik elözökben említett szekvencia-változást tartalmazzák.

Előállítási módszerek

A jelen találmány szerinti vegyületek nagyrészt transzformált gazdasejtekben állíthatók elő, rekombináns DNS technika alkalmazásával. Ehhez a peptidet kódoló rekombináns DNS molekulát készítünk. Az ilyen DNS molekula előállítási módszerei jól ismertek a szakterületen. Például a peptideket kódoló szekvenciákat a DNS-ből vághatjuk ki, megfelelő restrikciós enzimek alkalmazásával. Egy másik változat szerint a DNS molekulát szintetikus kémiai technikával állíthatjuk elő, azaz például a foszforamidit módszerrel. Emellett ezeknek a technikáknak a kombinációja is alkalmazható.

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá egy vektor, ami megfelelö gazdaszervezetben képes expresszálni a peptideket. A vektor tartalmazza a peptidet kódoló DNS molekulát, működés szempontjából megfelelő expressziós kontroll szekvenciákhoz

34236

kapcsolva. Az ilyen operatív kapcsolódás létrehozásának módszerei, amiket a DNS molekulának a vektorba való illesztése előtt vagy után hajtunk végre, jól ismertek a szakterületen. Az expressziós kontroll szekvenciák közé tartoznak a promoterek, az aktivátorok, a fokozók, az operátorok, a riboszómális kötőhelyek, a start-szignálok, stopszignálok, a lezáró szignálok, a poliadenilezési szignálok, valamint más szignálok, amik a transzkripció vagy a transzláció szabályozásában játszanak szerepet.

A kapott, a DNS molekulát tartalmazó vektort használjuk megfelelő gazdaszervezet transzformálására. Ezt a transzformációt a szakterületen ismert módszerekkel hajtjuk végre.

A nagyszámban hozzáférhető és jól ismert gazdasejtek közül bármelyik használható a jelen találmány végrehajtása során. Egy adott gazdaszervezet kiválasztása számos, a szakterületen ismert faktortól függ. Ezek közé tartozik például a kiválasztott expressziós vektorral való kompatibilitás, a DNS molekula által kódolt peptidek toxicitása, a transzformáció százaléka, a peptidek kinyerésének egyszerűsége, az expresszió jellemzői, a bio-safety és a költségek. Ezeknek a faktoroknak az egyensúlyát kell ütköztetni azzal a felismeréssel, hogy nem mindegyik gazdaszervezet egyformán alkalmas egy adott DNS szekvencia expresszálására. Ezeken az irányvonalakon belül a jól használható mikrobiális gazdaszervezetek közé tartoznak a baktériumok (azaz például az *Escherichia coli* fajok), az élesztők (azaz például a *Saccharomyces* fajok), valamint más gombák rovarok, növények,

emlős (beleértve az embert is) sejtek tenyészetei, valamint a szakterületen ismert más gazdaszervezetek.

Ezután a transzformált gazdaszervezetet tenyésztjük és tisztítjuk. A gazdasejteket hagyományos fermentációs körülmények között tenyészthetjük, hogy a kívánt vegyület expresszálódjon. Az ilyen fermentációs körülmények a szakterületen jól ismertek. Végezetül, a peptideket a szakterületen jól ismert módszerekkel tisztítjuk a tenyészetből.

A vegyületeket előállíthatjuk szintetikus módszerekkel is. Használhatók például szilárd fázisú technikák is. A megfelelő technikák jól ismertek a szakterületen [Merrifield: Chem. Polypeptides 335-361, szerk.: Katsoyannis és Panayotis (1973); Merrifield: Journal of the American Chemical Society 85, 2149 (1963); Davis és mtsai: Bichem. Intl. 10, 394-414 (1985); Stewart és Young: Solid Phase Peptide Synthesis: 3,941,763 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (1969); Finn és mtsai: The Proteins (3. kiadás) 2, 105-253 (1976); Erickson és mtsai: The Proteins (3. kiadás) 2, 257.527 (1976)]. A szilárd fázisú szintézis az előnyben részesített technika az egyes peptidek előállítása során, mivel ez a leggazdaságosabb módszere a kis peptidek előállításának.

A derivatizált peptideket, vagy nem-peptid csoportokat tartalmazó vegyületeket a jól ismert szerves kémiai technikákkal szintetizálhatjuk meg.

A vegyületek használata

Általános

A jelen találmány szerinti vegyületek farmakológiai aktivitással rendelkeznek, ami abból a képességükből származik, hogy a számunkra érdekes fehérjéket a természetes ligandumok, azaz például a számunkra érdekes fehérjék agonistájaként, mimetikumaként vagy antagonistájaként képesek megkötni. A specifikus vegyületek felhasználási módja a 2. táblázatban látható. A TPO-mimetikus és EPO-mimetikus vegyületek esetében az *in vivo* esszéket részletesen az alábbi példákban ismertetjük.

A terápiás felhasználások mellett a jelen találmány szerinti vegyületek jól ismertek a diagnosztikai betegségekben, amiket a hozzájuk kapcsolódó, számunkra érdekes fehérjék diszfunkciója jellemez. Az egyik megvalósítási mód szerint egy módszer, amivel egy biológiai mintában kimutatjuk a számunkra érdekes fehérjét (azaz például egy receptort), amit aktiválni lehet, az alábbi lépésekből áll: a) érintkezésbe hozzuk a mintát egy, a jelen találmány szerinti vegyülettel; és b) kimutatjuk a számunkra érdekes fehérjének a vegyülettel való aktiválását. A biológiai minták lehetnek szövetminták, intakt sejtek, vagy azok kivonatai. A jelen találmány szerinti vegyületeket használhatjuk egy diagnosztikai kit részeként, hogy kimutassuk a hozzájuk kapcsolódó fehérjék jelenlétét egy biológiai mintában. Az ilyen kittek a jelen találmány szerinti vegyületeket használják, egy hozzájuk kapcsolt jelöléssel, ami lehetővé teszi a kimutatásukat. A vegyületek jól használhatók a számunkra érdekes, normális vagy abnormális fehérjék ki-

mutatására. Az EPO-mimetikus vegyületek esetében, például számunkra érdekes abnormális fehérjéknek egy biológiai mintában való jelenléte olyan rendellenességekre utalhat, mint például a Diamond Blackfan anémia, aminek esetében azt gondolják, hogy az EPO receptor rendellenes működésű.

Az EPO-mimetikus vegyületek terápiás használata

A jelen találmány szerinti EPO-mimetikus vegyületek jól használhatók az alacsony vörös vérsejt számmal jellemezhető rendellenességek kezelésére. A találmány tárgyát képezik továbbá az EPO receptor emlősben való endogén aktivitásának befolyásolására alkalmas módszerek, előnyösen az egy EPO receptor aktivitásának növelésére alkalmas módszerek. Általánosságban bármelyik, eritropoietinnel kezelhető állapot, azaz például az anémia, szintén kezelhető a jelen találmány szerinti EPO-mimetikus vegyületekkel. Ezeket a vegyületeket olyan mennyiségben, és olyan módon adjuk be, ami megfelel a kezelendő állapot természetének és súlyosságának, ezt a szakterületen jártas szakember meg tudja állapítani. A beadás előnyösen injekciózással történik, szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás úton.

A TPO-mimetikus vegyületek terápiás használata

A TPO-mimetikus vegyületekhez standard esszéket használhatunk, azaz például a WO 95/26764 számú szabadalmi leírásban ismertetetteket (a leírás címe: „Compositions and

Methods for Stimulating Megakaryocyte Growth and Differentiation"). Az alább következő példákban *in vivo* esszéket is ismertetünk.

A kezelendő állapotok általában azok, amik egy meglevő megakariocita/vérlemezke deficiencián, vagy egy várható megakariocita/vérlemezke deficiencián alapulnak (azaz például tervezett műtét vagy vérlemezke-adás miatt). Az ilyen állapotok általában az aktív Mpl ligandum *in vivo* deficienciájának (ideiglenes vagy végleges) az eredményei. A vérlemezke deficiencia generikus neve a trombocitopénia, és ezzel a jelen találmány szerinti eljárások és készítmények általánosan hozzáférhetők az ilyen kezelésre szoruló betegekben a trombocitopénia kezelésére.

A trombocitopénia (vérlemezke deficienciák) különböző okok miatt lehet jelen, beleértve például a kemoterápiát és más terápiát, számos különböző gyógyszerrel, besugárzásos terápiát, a műtétet, a váratlan vérveszteséget és más specifikus kóros állapotokat. A példaként megadott specifikus kóros állapotok, amik közé tartozik a trombocitopénia, és amik a jelen találmány szerint kezelhetők, az alábbiak lehetnek: aplasztikus anémia, idiopátiás trombocitopénia, áttétes tumorok, amiknek az eredménye a trombocitopénia, a szisztémás lupus eritematózus, lépmegnagyobbodás, Fanconi szindróma, B12 vitamin deficiencia, fólsav deficiencia, May-Hegglin anomália, Wiskott-Aldrich szindróma és a rohamokban fellépő éjszakai hemoglobinuria. Emellett az AIDS bizonyos kezelései (azaz például az AZT) trombocitopéniát eredményeznek. Bizonyos

sebgyógyulási rendellenességek esetében is előnyös lehet a vérlemezkék számának növekedése.

A várt vérlemezke deficienciák, azaz például a tervezett műtét esetében, a jelen találmány szerinti vegyületet a vérlemezke igény fellépése előtt néhány nappal vagy néhány órával beadhatjuk. Az akut helyzetek, mint például baleset vagy nagymennyiségű vérveszteség esetében a találmány szerinti vegyület beadható vérrel vagy tisztított vérlemezkékkel együtt.

A jelen találmány szerinti TPO-mimetikus vegyületek arra is jól használhatók, hogy bizonyos, a megakariocitáktól eltérő sejttípusokat serkentsünk, ha az ilyen sejtekről kiderült, hogy expresszálják az Mpl receptort. Az ilyen, az Mpl receptort expresszáló sejtekhez kapcsolódó állapotok, amik reagálnak az Mpl ligandum serkentésére, szintén a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

A jelen találmány szerinti TPO-mimetikus vegyületek minden olyan helyzetben használhatók, amiben a vérlemezkék vagy vérlemezke prekurzor sejtek termelődésére szükség van, vagy amikor a c-Mpl receptor serkentésére van szükség. Tehát például a jelen találmány szerinti vegyületek használhatók minden olyan állapot kezelésére egy emlősben, amiben szükség van vérlemezkékre, megakariocitákra és hasonló elemekre. Az ilyen állapotokat részletesen az alábbi példaként említett forrásokban ismertetik: WO 95/26746; WO 95/21919; WO 95/18858; WO 95/21920 számú szabadalmi leírás, amely publikációkat a továbbiakban referenciaként kezelünk.

A jelen találmány szerinti TPO-mimetikus vegyületek arra is használhatók, hogy megtartsuk a vérlemezkék és/vagy megakariociták és rokon sejtek életképeségét, növeljük tárolhatóságukat. Ennek megfelelően, hasznos lehet egy vagy több ilyen vegyületből hatékony mennyiséget tenni egy ilyen sejteket tartalmazó készítménybe.

A jelen találmány szerinti terápiás módszerek, készítmények és vegyületek önmagukban, vagy más citokinekkel, oldható Mpl receptorral, hematopoietikus faktorokkal, interleukinokkal, növekedési faktorokkal vagy ellenanyagokkal kombinálva használhatók olyan kóros állapotok kezelésében, amiket egyéb tünetek mellett vérlemezke deficiencia jellemez. Az várható, hogy a jelen találmány szerinti vegyület hasznosnak bizonyul a trombocitopénia bizonyos formáinak kezelésében, a hematopoiézis általános serkentőivel, azaz például interleukin-3-mal vagy granulocita makrofág telepserkentő faktorral kombinálva. Más megakariocita serkentő faktorok, azaz például a meg-CSF, az őssejt faktor (SCF), a leukémia inhibitor faktor (LIF), az onkosztatin M (OSM), vagy más molekulák, vagy más, megakariocita serkentő aktivitással rendelkező molekulák is használhatók az Mpl ligandummal. Az ilyen együtt-beadáshoz használható, további, példaként megadható citokin vagy hematopoietikus faktor lehet például az interleukin-1-alfa, az interleukin-1-béta, az interleukin-3, az interleukin-4, az interleukin-5, az interleukin-6, az interleukin-11, a telepserkentő növekedési faktor-1 (CSF-1), az SCF, a GM-CSF, a granulocita telepserkentő

növekedési faktor (G-CSF), az EPO, az interferon-alfa (IFN-alfa), a konszenzus interferon, az IFN-béta vagy az IFN-gamma. Hasznos lehet továbbá, ha egyidőben, vagy egymás után hatásos mennyiséget adunk be egy oldható emlős Mpl receptort, amiről úgy tűnik, hogy hatással vannak arra, hogy a megakariociták vérlemezkékké fragmentálódjanak, ha egyszer a megakariociták elérték az érett formát. Tehát egy jelen találmány szerinti vegyület beadásától (amivel fokozzuk az érett megakariociták számát), amit az oldható Mpl receptor beadása követ (hogy inaktiváljuk a ligandumot, és hagyjuk, hogy az érett megakariociták vérlemezkéket termeljenek), az várható, hogy különösen hatékony eszköze a vérlemezke termelődés serkentésének. A fentiekben említett dózist úgy kell beállítani, hogy kompenzáljuk az ilyen addícionális komponenseket a terápiás készítményben. A kezelt betegek állapotát hagyományos módszerekkel követhetjük.

Azokban az esetekben, amikor a találmány szerinti vegyületeket vérlemezkék és/vagy megakariociták valamint rokon sejtek készítményeihez adják, a használandó mennyiséget a szakterületen jól ismert technikákkal és esszékkel lehet meghatározni. A mennyiség például 0,1 μg – 1 mg találmány szerinti vegyület per 10^6 sejt.

Gyógyászati készítmények

Általános

A jelen találmány tárgyát a jelen találmány szerinti gyógyászati készítményeket használó eljárások is képezik. Az ilyen gyó-

gyászati készítményeket beadhatjuk injekcióban, vagy orálisan, pulmonárisan, nazálisan, transzdermálisan vagy a beadás más módszereit alkalmazva. Általánosan, a jelen találmány tárgyát olyan gyógyászati készítmények képezik, amik hatékony mennyiséget tartalmaznak egy jelen találmány szerinti vegyületből, gyógyászatilag elfogadható higítószerekkel, konzerválószerekkel, szolubilizálókkal, emulgeálószerekkel, adjuvánsokkal és/vagy hordozókkal együtt. Az ilyen készítmények különbözö puffertartalmú (azaz TRIS-HCl, acetát, foszfát), pH-jú és ionerösségü adalékanyagokat tartalmaznak, amik lehetnek például detergensek és szolubilizáló ágensek (azaz például Tween 80, Plysorbate 80), antioxidánsok (azaz például aszkorbinsav, nátrium-metabiszulfit), konzerválószerek (azaz például Thimersol, benzilalkohol), térkitöltö anyagok (azaz például laktóz, mannit); az anyagot polimer vegyületek, azaz például politejsav, poliglikolsav, stb. részecske-készítményeibe, vagy liposzómákba vihetjük be. Hialuronsav is használható, és ennek olyan hatása lehet, hogy elösegíti, hogy az anyag hosszabb ideig maradjon meg a keringésben. Az ilyen készítmények befolyásolhatják a fizikai állapotot, a stabilitást, az *in vivo* felszabadulás sebességét, valamint a jelen találmány szerinti fehérjék és származékok *in vivo* kiürülési sebességét [Remington's Pharmaceutical Sciences 18, 1435-1712 (Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) (1990); amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. A készítményeket elöállíthatjuk folyékony formában, vagy száraz por formájában, azaz például liofilezett porként. A beépíthetö, ellenörzött felszaba-

31.235

dulású készítményeket is megfontoltuk, ugyanúgy, mint a transzdermális készítményeket

Orális dózisformák

A használathoz meggondoltuk az orális szilárd formákat, amiket a Remington's Pharmaceutical Sciences 89. fejezetében írtak le [18. kiadás (Mack Publishing Co., Easton, PA 18042) (1990); amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. Szilárd dózisforma lehet a tabletta, a kapszula, a pirula, a pasztilla, az ostya vagy a labdacs. Emellett liposzómális vagy protenoid kapszulázást is használhatunk, hogy formuláljuk a jelen találmány szerinti vegyületeket (ilyen például a 4,925,672 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban említett protenoid mikrogömb). Egy terápiás szer lehetséges szilárd dózisformáinak leírása megtalálható a szakirodalomban [Marshall: Modern Pharmaceutics, 10. fejezet, szerk.: G.S. Banker és C.T. Rhodes (1979), amely publikációt a továbbiakban referenciaként kezelünk]. A formula általában tartalmazza a találmány szerinti vegyületet, valamint az inert adalékanyagokat, amik lehetővé teszik a gyomor körülményeivel szembeni védelmet, valamint a biológiailag aktív anyag kiszabadulását a környezetbe.

Aaz előzőkben említett találmány szerinti vegyületek orális dózisformáit is végiggondoltuk. Ha szükséges, akkor a vegyületek kémiailag módosíthatók, hogy az orális bejuttatás hatékony legyen. A megfontolt kémiai módosítás általában azt jelenti, hogy legalább egy egységet kapcsolunk a vegyület molekulájához, amely egység lehetővé teszi: a) a proteolízis gátlását; és b) a gyomorból vagy a bélből a véráramba való eljutását. Kívánatos emellett, ha növeljük a vegyület stabilitását és keringési idejét a

testben. Erre a célra a jelen találmány szerinti kovalens kötéssel kapcsolódó egységek is használhatók. Ilyen egység lehet például: a PEG, az etilénglikol és a propilénglikol kopolimerei, a karboximetilcellulóz, a dextrán, a polivinil-alkohol, a polivinil-pirrolidon és a poliprolin [Abuchowski és Davis: Soluble Polymer-Enzyme Adducts, Enzymes as Drugs, 367-383. oldal, szerk.: Hocenberg és Robertsm Wiley-Interscience, New York, NY (1981); Newmark és mtsai: J. Appl. Biochem. 4, 185-189 (1982)]. Használható polimer még a poli-1,3-dioxolán és a poli-1,3,6-tioxokán. A gyógyászati felhasználáshoz az előzőkben említetteknek megfelelően a PEG egységeket részesítjük előnyben.

Az orális beviteli formákhoz az is lehetséges, hogy egy módosított alifás aminosav egy sóját, azaz például a nátrium-N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)kaprilátot (SNAC) használjuk hordozóként, hogy fokozzuk a jelen találmány szerinti terápiás vegyület abszorpcióját. Egy heparin készítménynek a klinikai hatékonyságát SNAC alkalmazásával az Emisphere Technologies által vezetett Fázis II vizsgálatban igazolták (5,792,451 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás: „Oral drug delivery composition and methods").

A jelen találmány szerinti vegyületeket a készítménybe finom multirészecskékként vihetjük be, körülbelül 11 mm-es részecskeméretű granulátumok vagy labdacsok formájában. A kapszulában való beadáshoz az anyag kiszerelési formája lehet por, enyhén összenyomott dugó, vagy éppen tabletta. A terápiás szert préseléssel állíthatjuk elő.

Színező és ízesítő anyagokat is berakhatunk a készítménybe. Például a fehérjéből (vagy származékából) készítményt állíthatunk elő (liposzómás vagy mikrogömbös kapszulázással), majd ezután egy fogyasztható termékbe vihetjük be, ami például színező- és ízesítő anyagokat tartalmazó üdítőital lehet.

A találmány szerint vegyületet higíthatjuk, vagy a térfogatát egy inert anyaggal növelhetjük. Ezek a higítószerek lehetnek szénhidrátok, főleg mannit, α-laktóz, vízmentes laktóz, cellulóz, szacharóz, módosított dextránok és keményítő. Néhány szervetlen só is használható töltőanyagként, beleértve a kalcium-trifoszfátot, a magnézium-karbonátot és nátrium-kloridot. Néhány kereskedelmi forgalomban levő higítószer a Fast-Flo, az Emdex, az STA-Rx 1500, az Emcompress és az Avicell.

A szilárd dózisformájú terápiás hatóanyag kiszerelési formájába dezintegráló szereket is tehetünk. A dezintegráló szerként használható anyagok közé tartozik, anélkül, hogy erre korlátoznánk magunkat, a keményítő, beleértve a keményítő alapú, kereskedelmi forgalomban levő dezintegráló szert, az Explotab-ot. A nátrium-keményítő glikolát, az Amberlit, a nátrium-karboximetilcellulóz, az ultramielopektin, a nátrium-alginát, a zselatin, a narancshéj, a savas karboximetilcellulóz, a természetes szivacs mind használható. A dezintegráló szerek másik formája az oldhatatlan kationos ioncserélő gyanta. A porított gumikat használhatjuk dezintegráló szerként és kötőanyagként is, ilyenek lehetnek a porított gumik, azaz például az agar, a

Karaya vagy a tragantmézga. Az alginsav és nátriumsója is jól használható dezintegrálószerként.

Kötőanyagok használhatók arra, hogy a terápiás ágenst összetartsák és kemény tablettát képezzenek, ide olyan anyagok tartoznak, mint a gumiarábikum, a tragantmézga, a keményítő és a zselatin. Más ilyen anyag lehet a metilcellulóz (MC), az etilcellulóz (EC) és a karboximetilcellulóz (CMC). A polivinil-pirrolidon (PVP) és a hidroxipropilmetil-cellulóz (HPMC) is használható alkoholos oldatban, hogy granuláljuk a terápiás ágenst.

A terápiás ágens készítményébe súrlódást csökkentő anyagot is tehetünk, hogy megakadályozzuk a formulálási eljárás során a letapadást. Síkosító anyagok használhatók külön rétegként a terápiás ágens és a nyomószerszám között, ezek közé az alábbiak tartoznak, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat: sztearinsav, beleértve a magnézium- és kalcium-sóit, a politetrafluoretilén (PTFE), a folyékony paraffin, a növényi olajok és viaszok. Az oldható síkosító anyagok közé tartozhat még a nátrium-dodecil-szulfát, a magnézium-dodecil-szulfát, a különböző molekulasúlyú polietilénglikol, a Carbowax 4000 és 6000.

A csúsztató anyagok javíthatják a gyógyszer folyási tulajdonságait a kiszerelési folyamatban, és azért is adagolhatják, mert segítik az átrendeződést a préselés során. A csúsztatóanyag lehet keményítő, talkum, pirogén szilikát és hidratált szilikoaluminát.

Ahhoz, hogy segítsük a jelen találmány szerinti vegyület vizes közegben való feloldódását, nedvesítő anyagként egy felüle-

taktív anyagot adhatunk hozzá. A felületaktív anyag lehet anionos detergens, azaz például nátrium-dodecil-szulfát, dioktil-nátrium-szulfoszukcinát és dioktil-nátrium-szulfonát. Kationos detergens is használható, ide tartozik a benzetónium-klorid és a benzalkónium-klorid. A felületaktív anyagként a készítménybe tehető potenciális nem-ionos detergensek az alábbiak lehetnek: lauromacrogol 400, polioxil 40 sztearát, polioxietilén hidrogénezett kasztor olaj, poliszorbát 40, 60, 65 és 80, a szacharóz zsírsav-észter, metilcellulóz és karboximetilcellulóz. Ezek a felületaktív anyagok a fehérje vagy származéka készítményében vagy önmagukban, vagy különböző arányú keverékeikben lehetnek jelen.

A készítménybe olyan adalékanyagokat is tehetünk, amik fokozzák a vegyület felszívódását. A potenciálisan ezzel a tulajdonsággal rendelkező adalékanyagok közé tartoznak például az olajsav, linolsav és linolénsav zsírsavak.

Szükség lehet szabályozott felszabadulású készítményekre is. A találmány szerinti vegyületet beépíthetjük egy inert hordozóba, ami lehetővé teszi a felszabadulást diffúzióval, vagy kioldódási mechanizmusokkal, azaz például lehet gumi. A készítménybe lassan lebomló mátrixokat, azaz például alginátokat, poliszacharidokat is tehetünk. A jelen találmány szerinti vegyület szabályozott felszabadulásának egy másik formája az Oros terápiás rendszeren alapuló módszer (Alza Corp.), azaz az, hogy a gyógyszert egy félig-áteresztő membránba építjük be, ami lehetővé teszi, hogy a víz belépjen, és a gyógyszert az ozmotikus

nyomás következtében kinyomja egy kis nyíláson. Néhány bélben oldódó bevonatnak is van a felszabadulást késleltető hatása.

A készítményhez más bevonatok is használhatók. Ilyenek például a különböző cukrok, amiket egy bevonó edényben használunk. A terápiás ágenst beadhatjuk filmbevonatú tablettában, és az ebben az esetben használt anyagokat két csoportra oszthatjuk. Az elsőbe tartoznak a nem-enterikus anyagok, azaz például a metilcellulóz, az etilcellulóz, a hidroxietilcellulóz, a metil-hidroxi-etilcellulóz, a hidroxipropil-cellulóz, a hidroxipropil-metil-cellulóz, a nátrium-karboximetilcellulóz, a providon és a polietilénglikolok. A második csoportba tartoznak az enterikus anyagok, amik általában ftálsav-észterek.

Az anyagok keveréke alkalmazható, hogy biztosítsuk az optimális filmbevonatot. A filmbevonatot egy bevonó berendezésben, vagy egy fluidizált ágyas berendezésben vihetjük fel, vagy préseléses bevonással.

Pulmonáris bejuttatási módok

A jelen találmány tárgyát képezi továbbá a jelen találmány szerinti fehérjék (vagy azok származékai) pulmonáris bejuttatása. A fehérjét (vagy származékát) egy emlős tüdejébe juttatjuk be inhalálással, ekkor a tüdő epiteliális rétegén keresztül bejut a véráramba. Ezt a módszert több más publikációban is ismertetik [Adjei és mtsai: Pharmaceutical Research 7, 565-569 (1990); Adjei és mtsai: International Journal of Pharmaceutics 63, 135-144 (1990) (leuprolid acetát); Braquet és mtsai: J. Cardiovasc.

Pharmacol. 13 (suppl. 5): s143-146 (1989) (endotelin-1); Hubbard és mtsai: Annals Int. Med. 3, 206-212 (1989) (α1-antitripszin); Smith és mtsai: J. Clinic. Invest. 84, 1145-1146 (1989) (α1-proteináz); Oswein és mtsai: „Aerosolization of Proteins" Proc- Symp. Resp. Drug Delivery II, Keystone, Colorado (1990. március) (rekombináns humán növekedési hormon); Debs és mtsai: J. of Immunol. 140, 3482-3488 (1988) (interferon-γ és tumor nekrózis faktor α); Platz és mtsai: 5,284,656 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás (granulocita telepserkentő növekedési faktor).

A jelen találmány gyakorlatában megfontoltuk számos különböző mechanikai berendezés használatát, amiket a terápiás termékek pulmonáris bejuttatásához terveztek, beleértve, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat, a nebulizátorokat, a mért dózisú inhalátorokat és a por inhalátorokat, amik mind ismerősek a szakterületen jártas szakember számára. A jelen találmány gyakorlatában használható, kereskedelmi forgalomban beszerezhető berendezések közé tartozik például az Ultravent nebulizátor (Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri); az AcornII nebulizátor (Marquest Medical Products, Englewood, Colorado); a ventolin mért dózisú inhaláló (Glaxo Inc., Research Triangle Park, Észak-Karolina); és a Spinhaler porinhaláló (Fisons Corp., Bedford, Massachusetts).

Az összes ilyen berendezés használatához szükség van olyan készitményekre, amik alkalmasak a találmány szerinti vegyületek adagolására. Tipikus esetben mindegyik készitmény

specifikus arra a berendezésre, amiben használják, és a terápiában használható higítószerek, adjuvánsok és/vagy hordozók mellett tartalmazhat egy megfelelő hajtóanyagot is.

A találmány szerinti vegyületet legelőnyösebben részecske formában állíthatjuk elő, átlagos részecskemérete kisebb mint 10 μm (vagy mikron), legelőnyősebben 0,5-5 μm, ami a disztális tűdőbe való bejuttatáshoz a legelőnyösebb.

A gyógyászatilag elfogadható hordozók közé tartoznak a szénhidrátok, azaz például a trehalóz, mannit, xilit, szacharóz, laktóz és szorbit. A készítményekben használható más adalékanyag lehet a DPPC, a DOPE, a DSPC és a DOPC. Természetes vagy szintetikus felületaktív anyagok is használhatók. Polietilénglikol is használható (eltekintve attól, hogy a fehérje vagy analógja származékának előállításában is használható). Használhatók a dextránok, azaz például a ciklodextrán is. Használhatók az epesavak és más, rokon fokozók is. Használható a cellulóz és a cellulóz-származékok is. Aminosavak is használhatók, például a pufferek készítésében.

Emellett megfontoltuk a liposzómák, mikrokapszulák vagy mikrogömbök, zárványkomplexek vagy más típusú hordozók használatát is.

A nebulizátorban (legyen az sugaras vagy ultrahangos) használható készítmény tipikus esetben tartalmazza a találmány szerinti vegyületet, vízben oldva körülbelül 0,1-25 mg biológiailag aktív fehérje per ml oldat koncentrációban. A készítmény tartalmazhat egy puffert és egy egyszerű cukrot is (például a fehérje

stabilizálására és az ozmotikus nyomás szabályozására). A nebulizátoros készítmény tartalmazhat még egy felületaktív anyagot, amivel csökkenteni lehet, vagy meg lehet akadályozni a fehérje indukált aggregációját, amit az aeroszol képződése közben az oldat atomizálódása okoz.

A mért dózisú inhaláló berendezésben használt készítmények általában tartalmaznak egy finoman eloszlatott port, ami a találmány szerinti vegyületet egy hajtóanyagban szuszpendálva tartalmazza, egy felületaktív anyag segítségével. A hajtóanyag lehet bármelyik hagyományos, erre a célra használt anyag, azaz például klór-fluor-karbon, a hidrofluor-karbon vagy szénhidrogén, beleértve a triklór-fluor-metánt, a diklór-difluor-metánt, a diklór-tetrafluor-etanolt és az 1,1,1,2-tetrafluor-etánt, vagy ezek kombinációját. A megfelelő felületaktív anyagok közé tartozik a szorbitán-trioleát és a szójalecitin.

Egy por inhaláló berendezésből való szétosztáshoz alkalmas készítmények tartalmaznak egy finoman eloszlatott száraz port, ami tartalmazza a találmány szerinti vegyületet, valamint tartalmazhat térkitöltő ágenst, azaz például laktózt, szorbitot, szacharózt, mannitot, trehalózt vagy xilitet, olyan mennyiségben, ami megkönnyíti a pornak a berendezésből való adagolását, azaz például a készítmény 50-90 tömegszázalékában.

Nazális beviteli forma

A találmány szerinti vegyület nazális beviteli módját is végiggondoltuk. A nazális beviteli mód lehetővé teszi, hogy a fehérje

bejusson a véráramba, közvetlenül a terápiás terméknek az orrba való bejuttatása után, anélkül hogy a terméknek a tüdőben való lerakódására szükség lenne. A nazális bejuttatáshoz használható készítmények közé tartoznak a dextránnal vagy ciklodextránnal készített készítmények. A más nyálkahártya membránokon át való bejuttatást is megfontoltuk.

Dózisok

Az előzőkben ismertetett állapotok kezelésére használt módszerben alkalmazott dózis-tartományt a kezelőorvosnak kell meghatározni, különböző, a gyógyszerek hatásmódját befolyásoló faktorok figyelembe vételével, mint például a beteg életkora, kondíciója, testsúlya, neme és étrendje, mindenféle fertőzés súlyossága, a beadás ideje és más klinikai faktorok. Általános esetben a napi dózis 0,1-1000 μg találmány szerinti vegyület per testsúlykg, előnyösen 0,1-150 μg per kg.

Specifikus, előnyben részesített megvalósítási módok

A feltalálók meghatározták a számos különböző aktivitással rendelkező molekulák előnyben részesített peptid-szekvenciáit. A feltalálók emellett meghatározták ezeknek az előnyben részesített peptideknek az előnyben részesített struktúráját, az előnyben részesített linkerekkel és hordozókkal együtt. Ezeknek az előnyben részesített peptideknek az előnyben részesített struktúráját az alábbi, 21. táblázatban adjuk meg.

21. táblázat

Előnyben részesített megvalósítási módok

Szekvencia/struktúra	A szekvencia sorszáma	Aktivitás
F^1-$(G)_5$-IEGPTLRQWLAARA-$(G)_8$-IEGPTLRQWLAARA	337	TPO-mimetikum
IEGPTLRQWLAARA-$(G)_8$-IEGPTLRQ-WLAARA-$(G)_5$-F^1	338	TPO-mimetikum
F^1-$(G)_5$-IEGPTLRQWLAARA-F^1	1032	TPO-mimetikum
IEGPTLRQWLAARA-$(G)_5$-F^1	1033	TPO-mimetikum
F^1-$(G)_5$-GGTYSCHFGPLTWVCKPQ-GG-$(G)_4$-GGTYSCHFGPLTWVCKP-QGG	339	EPO-mimetikum
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_4$-GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_5$-F^1	340	EPO-mimetikum
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-$(G)_5$-F^1	1034	EPO-mimetikum
F^1-$(G)_5$-DFLPHYKNTSLGHRP	1045	TNF-α inhibítor
DFLPHYKNTSLGHRP-$(G)_5$-F^1	1046	TNF-α inhibítor
F^1-$(G)_5$-FEWTPGYWQPYALPL	1047	IL-1R antagonista
FEWTPGYWQPYALPL-$(G)_5$-F^1	1048	IL-1R antagonista
F^1-$(G)_5$-VEPNCDIHVMWEWECFERL		VEGF-antagonista
VEPNCDIHVMWEWECFERL-$(G)_5$-F^1	1050	VEGF-antagonista
F^1-$(G)_5$-CTTHWGFTLC	1051	MMP inhibítor
CTTHWGFTLC-$(G)_5$-F^1	1052	MMP inhibítor

„F[1]" jelentése egy, az előzőkben definiált Fc domén

Munkapéldák

Az előzőkben ismertetett vegyületeket az alábbiakban ismertetett módon lehet előállítani. Ezek a példák a jelen találmány előnyben részesített megvalósítási módjait tartalmazzák, és inkább illusztratív jellegüek mint korlátozó jellegüek.

1. Példa

TPO-mimetikumok

Az alábbi példában a példa végén található A táblázatban szereplő számokkal azonosított peptideket használjuk.

A 19. peptid előállítása

12 mg 17b peptidet és 30 mg (2 ekvivalens) MeO-PEG-SH 5000-et oldunk 1 ml vizes pufferben (pH=8). Az elegyet szobahőmérsékleten tartjuk körülbelül 30 percig, majd a reakciót analitikai HPLC-vel ellenőrizzük, ami azt mutatja, hogy a reakció >80%-ban lejátszódott. A pegilezett anyagot preparatív HPLC-vel izoláljuk.

A 20. peptid előállítása

14 mg 18-as peptidet és 25 mg MeO-PEG-maleimidet oldunk körülbelül 1,5 ml vizes pufferben (pH=8). Az elegyet szobahőmérsékleten tartjuk körülbelül 30 percig, majd a reakciót analitikai HPLC-vel ellenőrizzük (a minta alikvot részét a HPLC

oszlopra vive), ami azt mutatja, hogy a reakció >80%-ban lejátszódott. A pegilezett anyagot preparatív HPLC-vel tisztítjuk.

A biológiai aktivitás vizsgálata

A TPO *in vitro* bioesszéje egy mitogén esszé, amiben a rágcsáló 32D sejteknek egy interleukin-2 dependens klónját használjuk, amit a humán mpl receptorral transzformáltunk. Ezt az esszét részletesebben a WO 95/26746 számú szabadalmi leírásban ismertetik. A sejteket MEM táptalajban tartjuk, ami 10% Fetal Clone II-t és 1 ng/ml mIL-3-at tartalmaz. A minta hozzáadása előtt a sejteket úgy készítjük elö, hogy kétszer öblítjük olyan táptalajjal, ami nem tartalmaz mIL-3-at. Kiterjesztett tizenkét pontos TPO standard görbét használunk, ami a 33–39 pg/ml tartományra terjed ki. Mindegyik mintából négy hígítást készítünk, amik a becslések szerint a standard görbe lineáris részére esnek (100-125 pg/ml), majd három párhuzamosban megmérjük. Mindegyik minta-, vagy standard-hígításból 100 µl-t adunk egy 96-lukas mikrotiter lemez megfelelő lukaihoz, amik 10000 sejtet tartalmaznak lukanként. Negyvennégy óra hosszat 37 °C-on tartjuk (10% CO_2-t tartalmazó atmoszférában), majd MTS-t (ez egy tetrazólium vegyület, amit a sejtek biológiailag formazánná redukálnak) adunk minden egyes lukhoz. Körülbelül hat órával később az optikai sűrűséget egy lemezleolvasóval határozzuk meg (490 nm). Dózis-válasz görbét (log TPO koncentráció vs. OD-háttér) generálunk, majd lineáris regressziós elemzést végzünk azokra a pontokra, amik a standard görbe

lineáris részére esnek. A kapott lineáris egyenlettel és a higitási faktorral való korrekcióval meghatározzuk az ismeretlen minták koncentrációját.

TMP tandem ismétlődések poliglicin linkerekkel

A mi elképzelésünk a szekvenciálisan kapcsolt TMP ismétlődésekre azon a feltételezésen alapult, hogy a TMP-nek egy dimer formájára van szükség ahhoz, hogy hatékonyan kölcsönhatásba lépjen a c-Mpl-lel (a TPO receptorral), és attól függően, hogy miképpen tekeredne egymás köré a receptor kontextusban, a két TMP molekulát egymáshoz köthetjük C-terminális - N-terminális konfigurációban, oly módon, hogy az ne zavarja a dimer konformációt. Világos, hogy a tandem kapcsolt ismétlődések tervezésének sikere azon linker hosszának és összetételének helyes megválasztásától függ, ami a két szekvenciálisan illesztett TMP monomer C-terminális-t és N-terminálisát köti össze. Mivel a c-Mpl-hez kötött TMP-ről nincs strukturális információ, egy sorozat ismétlődő peptidet szintetizáltunk, 0-10 és 14 glicinből álló linkerrel (A Táblázat). A glicint az egyszerűsége és flexibilitása miatt választottuk, azon az alapon, hogy egy flexibilis poliglicin peptidlánc lehetővé teheti a két egymáshoz láncolt TMP ismétlődésnek, hogy a kívánt konformációk szabadon tekeredjenek egymás köré, míg más aminosav szekvenciák nem-kívánt szekunder struktúrákat vehetnek fel, amik elronthatják az ismétlődő peptid helyes pakolódását a receptor kontextusában.

A kapott peptidek könnyen elôállíthatók a szilárd fázisú peptidszintézis módszereivel [Merrifield: Journal of the American Chemical Society 85, 2149 (1963)], vagy a Fmoc, vagy a t-Boc kémia alkalmazásával. A C-terminálison kapcsolt parallel dimer szintézisétől eltérően, amihez kiindulásként egy ortogonálisan védett lizincsoportra van szükség, hogy a két peptidláncot pszeudoszimmetrikus módon kialakíthassuk [Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997)], ezeknek a tandem ismétlődéseknek a szintézise a folyamatos peptidláncoknak a C-terminálistól az N-terminális felé történő egyenes, lépésenkénti összerakása. Mivel a TMP dimerizációjának drámaibb hatása van a szaporodási aktivitásra mint a kötési affinitásra, amint azt a C-terminális dimer esetében kimutatták [Cwirla és mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997)], a szintetikus peptideknek közvetlenül egy TPO-dependens sejtszaporodási vizsgálatban határozzuk meg a biológiai aktivitását, a rágcsáló 32D sejteknek egy interleukin-3 dependens klónját használva, amit egy teljes hosszúságú c-Mpl-lel transzfektáltunk [Palacios és mtsai: Cell 41, 727 (1985)]. Amint azt a vizsgálati eredmények mutatták, a poliglicinnel kapcsolt tandem ismétlődések hatékonysága >1000-szeres növekedést mutat a monomerrel összehasonlítva, és ebben a sejtszaporodási vizsgálatban még a C-terminális dimernél is hatékonyabbak voltak. A mi vizsgálatunkban a C-terminális dimer abszolút aktivitása alacsonyabb mint a természetes TPO fehérjéé, ami eltér a korábbi megfigyelések eredményeitől, amik szerint a C-terminális dimer ugyanolyan aktív mint a természetes ligandum [Cwirla és

mtsai: Science 276, 1696-1699 (1997)]. Ez valószínüleg a két vizsgálatban alkalmazott körülmények különbségeinek köszönhető. Mindenesetre a tandem (az első monomer C-terminálisa a második monomer N-terminálisához kapcsolódik) és a C-terminális (az első monomer C-terminálisa a második monomer C-terminálisához kapcsolódik; ezt az elrendezést parallelnek is nevezik) dimerek aktivitása közötti különbség ugyanabban a vizsgálatban világosan mutatja, hogy a tandem ismétlődés stratégiája jobb mint a parallel peptid dimerizáció. Érdemes megjegyezni, hogy a linker hossza széles tartományban változtatható. A kiválasztott TMP monomerekkel készített tandem peptidek között az optimális linker hossza 8 glicin.

Más tandem ismétlődések

A TMP tandem ismétlődéseknek az után az első sorozata után számos más molekulát terveztünk, vagy különböző linkerekkel, vagy magának a monomernek a módosításával. Ezek közül a molekulák közül az első, a 13-as peptid egy GPNC összetételü linkert tartalmaz, aminek a szekvenciájáról ismert, hogy erős a hajlama arra, hogy β-kanyar tipusú szekunder struktúrát vegyen fel. Bár még mindig körülbelül 100-szor hatékonyabb mint a monomer, erről a peptidről kiderült, hogy körülbelül >10-szer kevésbé hatékony mint az ekvivalens GGGG-vel kapcsolt analóg. Tehát úgy tünik, hogy egy viszonylag rideg β-kanyar beépítése a linker régióba enyhén eltorzítja ennek a rövid linker formának az optimális agonista konformációját.

A TMP szekvenciában a Trp9 egy erősen konzerválódott csoport, a random peptid-könyvtárakból izolált aktív peptidek között. Van még egy erősen konzerválódott Trp az EPO mimetikus peptidek konszenzus szekvenciájában, és erről a Trp csoportról kiderült, hogy részt vesz az EMP-k között egy hidrofób mag kialakításában, és hozzájárul az EPO receptorral való hidrofób kölcsönhatásokban [Livnah és mtsai: Science 273, 464-471 (1996)]. Ennek analógiájaként a TMP-ben levő Trp9-nek hasonló funkciója lehet a peptid-ligandum dimerizációjában, és egy kísérletben, amiben modulálni akarták és meg akarták becsülni a két indolgyűrű által kifejtett nem-kovalens hidrofób erők hatását, számos analógot készítettek a Trp hely mutáltatásával. Így például a 14-es peptidben a Trp csoportot mindkét TMP monomerben egy Cys csoporttal helyettesítettük, és oxidációval egy intramolekuláris diszulfid-híd alakult ki a két cisztein között, amiről feltételezhető, hogy a peptid dimerizációban utánozza a a két Trp csoport közötti hidrofób kölcsönhatásokat. A 15-ös peptid a 14-es peptid redukált formája. A 16-os peptidben a két Trp csoportot Ala helyettesíti. Mint azt a vizsgálati adatok mutatják, mindhárom analóg inaktív. Ezek az adatok emellett ezt is demonstrálják, hogy a Trp kritikus a TPO mimetikus peptid szempontjából, nemcsak a dimer kialakulásában.

Mindkét következő peptid (17a és 18) tartalmaz a 8 aminosavas linkerében egy Lys illetve egy Cys csoportot. Ez a két vegyület a prekurzora a két pegilezett peptidnek (19-es és 20-as peptidek), amikben a Lys vagy Cys oldallánca egy Peg egységgel

van módosítva. Egy polietilénglikol egységet vittünk be egy viszonylag hosszú linker közepébe, oly módon, hogy a nagy polietilénglikol komponens (5 kDa) elég messze van a peptid-molekula kritikus kötési helyeitől. A polietilénglikol egy ismert, biokompatibilis polimer, amit egyre többször használnak kovalens módosítószerként, hogy javítsa a peptid- és fehérje-alapú terápiás szerek farmakokinetikai tulajdonságait.

Moduláris, oldat-alapú módszert terveztünk a szintetikus vagy rekombináns peptidek kényelmes pegilezésére. Ez a módszer a már jól ismert kemoszelektív ligálási stratégián alapul, ami kölcsönösen reaktív funkciós csoportok közötti specifikus reakciót használja ki. Tehát a pegilezett 19-es peptidhez a lizin oldalláncát előaktiváljuk egy brómacetil csoporttal, így kapjuk a 17b peptidet, ami alkalmas a polietilénglikol tiol-származékával való reakcióra. Ennek végrehajtásához egy ortogonális védőcsoportot, a Dde-t használjuk a lizin ε-amin megvédésére. Amikor a teljes peptidláncot összeállítottuk, az N-terminális amint még egyszer megvédjük t-Boc-cal. Azután a Dde-t eltávolítjuk, hogy lehetővé tegyük a brómacetilezést. Ezzel a stratégiával kiváló minőség nyers peptidet kapunk, amit könnyen tisztítható a hagyományos fordított fázisú HPLC-vel. A peptidnek a tiol-lal módosított polietilénglikollal való ligálása vizes pufferben játszódik le 8-as pH-n, és a reakció 30 perc alatt lejátszódik. A tisztított, pegilezett anyag MALDI-MS elemzése egy jellegzetes, harang alakú spektrumot ad, amiben a szomszédos csúcsok között 44 kDa az eltérés. A 20-as PEG-peptid esetében egy cisztein-csoportot

helyezünk el a linker régióban, és oldalláncának tiol-csoportja szolgál kapcsolódási helyként a maleimidet tartalmazó polietilénglikol számára. Hasonló körülményeket használunk ennek a peptidnek a pegilezésére. Amint az a vizsgálati adatokból kiderült, ennek a két pegilezett peptidnek még magasabb az *in vitro* biológiai aktivitása mint pegilezetlen megfelelőiknek.

A 21-es peptidnek a 8 aminosavból álló linkerében egy potenciális glikozilezési motívum található, az NGS. Mivel a mi példaként megadott tandem ismétlődéseink természetes aminosavakból állnak, amiket peptidkötések tartanak össze, egy ilyen molekulának megfelelő eukarióta gazdaszervezetben való expressziója olyan glikopeptidet kell hogy eredményezzen, amiben a szénhidrát egység az Asn karboxamid oldalláncához kapcsolódik. A glikozilezés egy általános poszt-transzlációs módosítási eljárás, aminek számos pozitív hatása lehet egy adott fehérje biológiai aktivitására, növelve vízben való oldhatóságát és *in vivo* stabilitását. Amint azt a vizsgálat adatai mutatják, ennek a glikozilezési motívumnak a linkerbe való beépítése megtartja a magas biológiai aktivitást. A potenciális glikopeptid szintetikus prekurzora olyan hatással van az aktivitásra, ami összehasonlítható a $-(G_8)-$ kapcsolt analógéval. Ha már egyszer glikozilezve van, akkor ettől a peptidtől az várható, hogy aktivitása ugyanabban a nagyságrendben van mint a pegilezett peptideknek, a polietilénglikol és a szénhidrát egység hasonló fizikokémiai tulajdonságai miatt.

Az utolsó peptid egy tandem ismétlődés dimere. Úgy állítjuk elő, hogy oxidáljuk a 18-as peptidet, ami egy intermolekuláris di-

szulfid-kötést képez a linkeren található két ciszteincsoport között. Ezt a peptidet azért terveztük, hogy megállapítsuk, a TMP aktív-e tetramerként. A vizsgálat adatai azt mutatják, hogy ez a peptid a helyesbített moláris alapon nem aktívabb, mint egy átlagos tandem ismétlődés, ami indirekt módon azt az elképzelést támasztja alá, hogy a TMP aktív formája valóban egy dimer, különben a tandem ismétlődés dimerizációjának további hatása lenne a biológiai aktivitásra.

Ahhoz, hogy állatokban igazoljuk az *in vitro* adatokat, egy pegilezett TMP tandem ismétlődést (20-as vegyület az A táblázatban) szubkután bejuttatjuk normális egerekbe, egy ozmotikus pumpával. A kezelés során idő- és dózis-függő növekedés figyelhető meg a vérlemezkék számában. A vérlemezke szám csúcsértéke, ami négyszerese az alapértéknek, a 8. napon figyelhető meg. 10 μg/kg/nap pegilezett TMP hasonló választ eredményez mint a rHuMGDF (nem-pegilezett) 100 μg/kg/nap, amit ugyanazon az úton adunk be.

A Táblázat

TPO-mimetikus peptidek

A peptid sorszáma	Vegyület	A szekvencia sorszáma	Relatív hatékonyság
	TPO		++++
	TMP monomer	13	+
	TMP C-C dimer		+++-
TMP-$(G)_n$-TMP:			
1	n=0	341	+++-
2	n=1	342	++++
3	n=2	343	++++
4	n=3	344	++++
5	n=4	345	++++
6	n=5	346	++++
7	n=6	347	++++
8	n=7	348	++++
9	n=8	349	+++-
10	n=9	350	++++
11	n=10	351	++++
12	n=14	352	++++
13	TMP-GPNG-TMP	353	+++
14	IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG- | IEGPTLRQCLAARA (ciklikus)	354	-

A Táblázat (folyt.)

TPO-mimetikus peptidek

A peptid sorszáma	Vegyület	A szekvencia sorszáma	Relatív hatékonyság
15	IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (lineáris)	355	-
16	IEGPTLRQALAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQALAARA	356	-
17a	TMP-GGGKGGGG-TMP	358	++++
18	TMP-GGGCGGGG-TMP	359	++++
19	TMP-GGGK(PEG)GGGG-TMP	360	+++++
20	TMP-GGGC(PEG)GGGG-TMP	361	+++++
21	TMP-GGGN*GSGG-TMP	362	++++
22	TMP-GGGCGGGG-TMP | TMP-GGGCGGGG-TMP	363	++++

Diszkusszió

Az elfogadott megállapodás, hogy az MGDF hasonló módon hat mint a hGH, azaz egy molekula fehérje ligandum két molekula receptort köt meg az aktiválásához [Wells és mtsai: Annu. Rev. Biochem. 65, 609-634 (1996)]. Most ezt a kölcsönhatást egy sokkal kisebb peptid, a TMP utánozza. A jelen vizsgálatok azt sugallják, hogy ehhez az utánzáshoz két TMP molekula összehangolt hatására van szükség, mivel a TMP-nek mind a C-C parallel, mind a C-N szekvenciális módon, kovalens kötéssel való dimerizációja több mint ezerszeresére fokozza az eredeti monomer *in*

vitro biológiai hatékonyságát. A monomer viszonylag alacsony biológiai hatékonysága valószínűleg a nem-kovalens dimer nem elég hatékony képződésének köszönhető. Egy előre kialakult kovalens ismétlődésnek megvan az a képessége, hogy eliminálja az entrópia gátat a nem-kovalens dimer képződése előtt, amit a kis, 14 aminosavból álló peptid két molekulája között kizárólag gyenge, nem-kovalens kölcsönhatások hajtanak.

Érdekes, hogy ez a tandem ismétlődés megközelítés hasonló hatással van a biológiai aktivitás növelésére, mint a leírt C-C dimerizáció. Ezzel a két stratégiával két különböző molekuláris konfigurációt lehetett létrehozni. A C-C dimer egy kvázi-szimmetrikus molekula, miközben a tandem ismétlődésekben nincs ilyen szimmetria a lineáris struktúrájukban. Annak ellenére, hogy ez a különbség megvan a primer struktúrájukban, erről a két különböző típusú molekuláról kiderült, hogy hatékonyan vesznek fel egy hasonló, biológiailag aktív konformációt, és a c-Mpl dimerizációját valamint aktiválását okozzák. Ezek a kísérleti megfigyelések számos betekintést biztosítanak abba, hogy a két TMP molekula miképpen lép kölcsönhatásba egymással a c-Mpl megkötése során. Először, a két megkötött TMP molekula két C-terminálisának egymás viszonylag szoros közelségében kell lenniük, amit a C-terminális dimer adatai sugallnak. Másodszor, a két TMP molekula megfelelő N- és C-terminálisainak a receptor komplexben szintén szorosan kell egymáshoz illeszkedniük, oly módon, hogy közvetlenül összetartsa őket egyetlen peptidkötés, ahhoz, hogy realizálódjon a tandem ismétlőd stratégia közel

maximális aktivitás-fokozó hatása. Egy vagy több (egészen 14-ig) glicin csoport beépítése a kapcsolódásnál nem fokozza (vagy csökkenti) szignifikánsan az aktivitást. Ez valószínüleg annak a következménye, hogy egy flexibilis poliglicin peptidlánc könnyen képes kihurkolódni a kapcsolódásból, anélkül hogy szignifikáns változásokat okozna a teljes konformációban. Úgy tünik, hogy ez a rugalmasság biztositja a TMP peptidláncok számára azt az orientációs szabadságot, amivel a receptorral való kölcsönhatásban szükséges konformációt felveszik, és ezt a módositás helyeként validálja. Az ezt igazoló indirekt bizonyíték a 13-as peptiddel végzett vizsgálatból származik, amiben egy sokkal ridegebb β-kanyart képezó szekvencia linkerként láthatóan eltérést erőltetett a linker körüli gerinc-illeszkedésben, ami az optimális konformáció enyhe torzulását eredményezhette, ezzel egy közepes (tízszeres) aktivitás-csökkenést eredményezve a 4 glicin linkert tartalmazó analóg vegyülettel összehasonlítva. Harmadszor, a TMP-ben a Trp9 hasonló szerepet játszik mint a Trp13 az EMP-ben, ami nemcsak a peptid:peptid kölcsönhatásban vesz részt a dimerek képződése során, hanem fontos a peptid:receptor kölcsönhatás hidrofób erőihez való hozzájárulása is. A W helyett C-t tartalmazó mutáns analóggal, a 14-es peptiddel kapott eredmények azt sugallják, hogy egy kovalens diszulfid kapcsolat nem elegendő a Trp pár által biztositott hidrofób kölcsönhatások megközelitésére, és, mivel egy rövid kapcsolat, ezért a két TMP monomert túl közel hozhatja egymáshoz, ezzel megzavarva az optimális dimer struktúra általános konformációját.

A TMP peptid lehetséges szekunder struktúrájának elemzése hozzásegíthet a TMP és a v-Mpl közötti kölcsönhatás további megértéséhez. Ezt megönnyítheti, ha hivatkozunk az EPO-mimetikus peptid publikált struktúrájára [Livnah és mtsai: Science 273, 464-471 (1996)]. A receptorhoz kötött EMP-nek β-hajtű struktúrája van, amiben a β-kanyart az erősen konszenzus Gly-Pro-Leu-Thr szekvencia hozza létre a szekvencia középpontjában. A GLT helyett a TMP-nek egy erősen szelektált GPLT szekvenciája van, ami valószínűleg hasonló kanyart képez. Azonban ez a kanyar-szerű motívum a TMP-ben az N-terminális közelében található. A Chau-Fasman módszerrel kapott szekunder struktúra javaslat azt sugallja, hogy a peptid C-terminális felének hajlama van helikális konformáció kialakítására. A 9-es pozícióban levő, erősen konzerválódott Trp-vel együtt ez a C-terminális hélix hozzájárulhat a dimer struktúra stabilizálódásához. Érdemes megjegyezni, hogy a mi tandem ismétlődéseink közül a legtöbb hatékonyabb mint a C-terminális parallel dimer. Úgy tűnik, hogy a tandem ismétlődések a molekulának a konformáció jobb illeszkedését biztosítják mind a C-C parallel dimerizáció. Egy tandem ismétlődés láthatóan aszimmetrikus tulajdonsága közelebb vihette a molekulát a természetes ligandumhoz, ami, aszimmetrikus molekula lévén, két különböző helyet használ a két azonos receptor molekula megkötésére.

Egy polietilénglikol egység bevitelérõl azt gondoljuk, hogy fokozza a módosított peptid *in vivo* aktivitását, védelmet biztosítva a proteolítikus lebomlás ellen, és lelassítva a vesén

KIADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PC203506

keresztül való kiürülését. Váratlan, hogy a pegilezés tovább növelheti egy tandem ismétlődésű TMP peptid *in vitro* biológiai aktivitását a sejt-alapú szaporodási vizsgálatban.

2. Példa

Fc-TMP fúziók

A TMP-ket (és az EMP-ket, amint azt a 3. példában ismertetjük) vagy monomer vagy dimer formában expresszáltatjuk, a humán IgG1 Fc régiójához való N-terminális vagy C-terminális fúziók révén. Mindegyik esetben az expressziós konstrukció a lux promotert használja a pAMV21 plazmid expressziós vektorban.

Fc-TMP

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk egy TPO-mimetikus peptid monomerjéhez, standard polimeráz láncreakciós technológiával állítunk elő. A polimeráz láncreakció templátjai a pFc-A3 vektor és egy szintetikus TMP gén voltak. A szintetikus gént 3 átlapoló oligonukleotidból (364., 365. és 366. számú szekvenciák) állítjuk össze, amiket az alábbiakban ismertetünk:

1842-97 AAA AAA GGA TCC TCG AGA TTA AGC ACG AGC CAG CCA CTG ACG CAG AGT CGG ACC

1842-98 AAA GGT GGA GGT GGT GGT ATC GAA GGT CCG ACT CTG CGT

1842-99 CAG TGG CTG GCT GCT CGT GCT TAA TCT CGA GGA TCC TTT TTT

Ezeket az oligonukleotid szekvenciákat egymáshoz illesztjük, hogy az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát (367. és 368. számú szekvencia) kódoló duplexet képezzenek:

```
1    AAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCTAATCTCGAGGATCCTTTTT
     ----------+---------+---------+---------+---------+---------+
                                     CCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGA   60
     K  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A
6    TAATCTCGAGGATCCTTTTTT
     ----------+---------+-
1    ATTAGAGCTCCTAGGAAA                                                   81
     *
```

Ezt a duplexet polimeráz láncreakcióval amplifikáljuk, a 1842-1898-as és 1842-97es oligonukleotidot használva értelmes és antiszensz primerként

A molekula Fc részét polimeráz láncreakcióval állítjuk elő, a pFc-A3-mal, az alábbi primerek (369. és 370. számú szekvencia) alkalmazásával:

1216-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

1830-51 TTCGATACCA CCACCTCCAC CTTTACCCGG AGACAGGGAG AGGCTCTTCTGC

Az 1830-51-es és 1842-98-as oligonukleotidok 24 oligonukleotidból álló átfedő részt tartalmaznak, amik lehetővé teszik, hogy a két gén a helyes leolvasási keretben fúzionáljon, a fenti PCR termékeket egy harmadik reakcióban kombináljuk, a 1216-52-es és 1842-97-es külső primereket használva.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú fúziós gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG2 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az alábbiakban az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #3728 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (5. és 6. számú szekvencia) a 7. ábrán mutatjuk be.

Fc-TMP-TMP

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk a TPO-mimetikus peptid peptidhez, standard polimeráz láncreakciós technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakciók templátjai a pFc-3 vektor és egy szintetikus TMP-TMP gén. A szintetikus gént 4, az alábbiakban ismertetett átfedő nukleotidból állítjuk elő (371.-374. számú szekvencia):

1830-52	AAA GGT GGA GGT GGT GCT ATC GAA GGT CCG
	ACT CTG CGT CAG TGG CTG GCT GCT CGT GCT
1830-53	ACC TCC ACC ACC AGC ACG AGC AGC CAG
	CCA CTG ACG CAG AGT CGG ACC
1830-54	GGT GGT GGA GGT GGC GGC GGA GGT ATT GAG GGC CCA ACC
	CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA
1830-55	AAA AAA AGG ATC CTG GAG ATT ATG CGC GTG CTG CAA GCC
	ATT GGC GAA GGG TTG GGC CCT CAA TAC CTC CGC CGC C

A 4 oligonukleotidot egymáshoz illesztjük, hogy egy, az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát kódoló duplexet képezzenek:

```
   1  AAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCT    60
      ----------+---------+---------+---------+---------+---------+
                                     CCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGA
      K  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A
  61  GGTGGTGGAGGTGGCGGCGGAGGTATTGAGGGCCCAACCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCA   120
      ----------+---------+---------+---------+---------+---------+
      CCACCACCTCCACCGCCGCCTCCATAACTCCCGGGTTGGGAAGCGGTTACCGAACGTCGT
      G  G  G  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A
 121  CGCGA                                                        148
      -----------------------------
      GCGCGTATTAGAGCTCCTAGGAAAAAAA
      R  A  *
```

Ezt a duplexet amplifikáljuk egy polimeráz láncreakcióban, a 1830-52-es és 1830-55-ös oligonukleotidokat használva értelmes illetve antiszensz primerként.

A molekula Fc részét egy polimeráz láncreakcióban állítjuk elő, a pFc-A3-at használva templátként, és az elözőkben ismertetett 1216-52-es, valamint a 1830-51 oligonukleotidokat használva az Fc-TMP-hez. A teljes hosszúságú fúziós gént egy harmadik polimeráz láncreakcióban kapjuk meg, a 1216-52-es és a 1830-55-ös külső primerek használatával.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG2 vektorba ligáljuk, és az alábbiakban ismertetett módon kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a

helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyan klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #3727 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (7. és 8. számú szekvencia) a 8. ábrán mutatjuk be.

TMP-TMP-Fc

Egy DNS szekvenciát, ami a TPO-mimetikus peptid tandem ismétlődést kódolja, és leolvasási keretben van fúzionáltatva a humán IgG1 Fc régiójához, polimeráz láncreakciós technikával állítjuk elő. A polimeráz láncreakció templátjai az EMP-Fc plazmid a #3688-as törzsből (3. példa) és egy, a TMP dimert kódoló szintetikus gén. A tandem ismétlődést kódoló szintetikus gént 7, az alábbiakban bemutatott átfedő oligonukleotidból állítjuk elő (377-383-as oligonukleotidok):

1885-52 TTT TTT CAT ATG ATC GAA GGT CCG ACT CTG CGT CAG TGG

1885-53 AGC ACG AGC AGC CAG CCA CTG ACG CAG AGT CGG ACC TTC GAT CAT ATG

1885-54 CTG GCT GCT CGT GCT GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT CAC ACA

1885-55 CTG GCT GCT CGT GCT GGC GGT GGT GGC GGA GGG GGT GGC ATT GAG GGC CCA

1885-56 AAG CCA TTG GCG AAG GGT TGG GCC CTC AAT GCC ACC CCC TCC GCC ACC ACC GCC

1885-57 ACC CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA GGG GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT

1885-58 CCC ACC GCC TCC CCC TGC GCG TGC TGC

Ezeket az oligonukleotidokat egymáshoz illesztjük, hogy megkapjuk az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát kódoló duplexet (384. és 385. számú szekvencia):

```
  1 TTTTTTCATATGATCGAAGGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGT      60
    GCTGGCGGT
    ----------+----------+----------+----------+----------+
              GTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCACGACC
              GCCA
                   M  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A  G  G
 61           GGTGGCGGAGGGGGTGGCATTGAGGGCCCAACCCTTCGCCAATGGCTGG      120
              CTGCTCGTGCT
              ----------+----------+----------+----------+----------+
              CCACCGCCTCCCCACCGTAACTCCCGGGTTGGGAAGCGGTTAACCGAACG
              TCGTGCGCGT
              G  G  G  G  G  G  I  E  G  P  T  L  R  Q  W  L  A  A  R  A
 12           GGTGGAGGCGGTGGGGACAAAACTCTGGCTGCTCGTGCTGGTGGAGGCG      180
  1           GTGGGGACAAA
              ----------+----------+----------+----------+----------+
              CCCCCTCCGCCACCC
              G  G  G  G  G  D  K  T  L  A  A  R  A  G  G  G  G  G  D  K
 18           ACTCACACA                                           189
  1           ---------
              T  H  T
```

Ezt a duplexet egy polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk, a 1885-52-es és 1888-58-as oligonukleotidokat használva értelmes és antiszensz primerként.

A molekula Fc részét egy polimeráz láncreakcióban állítjuk elő, az EMP-Fc fúziós törzset (#3688, lásd a 3. példát) használva

templátként, és az 1885-54-es, valamint a 1200-54-es oligonukleotidokat használva primerként. A teljes hosszúságú fúziós gént egy harmadik polimeráz láncreakcióban kapjuk meg, a 1885-52-es és a 1200-54-es külső primerek használatával.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG2 vektorba ligáljuk, és az alábbiakban az Fc-EMP-re ismertetett módon kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #3798 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (9. és 10. számú szekvencia) a 9. ábrán mutatjuk be.

TMP-Fc

A TPO-mimetikus peptidet kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk a humán IgG1 Fc régiójához, véletlenszerűen kaptuk meg a TMP-TMP-Fc ligálása során, feltehetőleg a 1885-54-es primernek azon képessége alapján, hogy illeszkedik mind az 1885-53-as oligonukleotidhoz, mind az 1885-58-as oligonukleotidhoz. Egyetlen, a TMP-Fc konstrukció helyes aminosav szekvenciáját tartalmazó klónt választunk ki, ennek a jelölése Amgen #3788 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (11. és 12. számú szekvencia) a 10. ábrán mutatjuk be.

Expresszió *Escherichia coli*-ban

Mindegyik, *Escherichia coli* GM221-ben készített pAMG21-Fc-fúziós konstrukció tenyészeteket 37 °C-on szaporítjuk Luria Broth táptalajban, ami 50 mg/ml kanamicint tartalmaz. A génterméK expresszióJának indukcióját a luxPR promoterről úgy érjük el, hogy az N-(3-oxohexanoil)-DL-homoszerin laktont 20 ng/ml végkoncentrációban adjuk a táptalajhoz. A tenyészeteket 37 °C-on további 3 óra hosszat inkubáljuk. 3 óra elteltével a bakteriális tenyészeteket mikroszkóppal vizsgáljuk, hogy van-e bennük zárványtest, majd centrifugálással összegyűjtjük. Az indukált tenyészetekben fénytörő zárványtestek figyelhetők meg, jelezve ezzel, hogy az Fc-fúziók legvalószínűbben az *Escherichia coli* oldhatatlan frakciójában termelődtek. A sejtüledékeket közvetlenül lizáltatjuk 10% β-merkaptoetanolt tartalmazó Laemmli pufferben való reszuszpendálás után, majd SDS-PAGE-val elemezzük. Az SDS-PAGE gélen mindegyik esetben intenziv Coomassie Blue-val festődő, megfelelő molekulasúlyú csík figyelhető meg az SDS-PAGE gélen.

pAMG21

A pAMG21 expressziós plazmid az Amgen pCFM1656 (ATCC #69576) expressziós vektorból származik, ami viszont a 4,701,473 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertetett Amgen expressziós vektorból származik. A pCFM1656 plazmid az ismertetett pCFM836 plazmidból szárma-

hat (4,701,473 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás), az alábbiak szerint:

a) elroncsoljuk a két endogén NdeI restrikciós hasítási helyet, T4 polimeráz enzimet használva végfeltöltéshez, majd tompavég ligálást végezve;

b) az egyedi AatII és ClaI restrikciós hasítási helyek közötti DNS szekvenciát, ami a szintetikus P_L promotert tartalmazza, egy hasonló fragmenssel helyettesítjük, amit a pCFM636 plazmidból állíthatunk elő (4,701,473 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás), és tartalmazza a PL promotert (lásd a 386. számú szekvenciát az alábbiakban); és

c) az egyedi ClaI és KpnI restrikciós hasítási helyek közötti kis DNS szekvenciát a 388. számú szekvenciával rendelkező oligonukleotiddal helyettesítjük

386. számú szekvencia:

AatII

5' CTAATTCCGCTCTCACCTACCAAACAATGCCCCCCTGCAAAAAATAAATTCATAT-

3' TGCAGATTAAGGCGAGAGTGGATGGTTTGTTACGGGGGGACGTTTTTTATTTAAGTATA-

-AAAAAACATACAGATAACCATCTGCGGTGATAAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAAA-

-TTTTTTGTATGTCTATTGGTAGACGCCACTATTTAATAGAGACCGCCACAACTGTATTT-

-TACCACTGGCGGTGATACTGAGCACAT 3'

-ATGGTGACCGCCACTATGACTCGTGTAGC 5'

ClaI

387. számú szekvencia:

34.236

5´ CGATTTGATTCTAGAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAAT 3´

3´ TCGGTAC 5´

TAAACTAAGATCTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGC

ClaI KpnI

A pAMG21 expressziós plazmid azután a pCFM1656-os plazmidból származik, egy sorozat helyspecifikus báziscserével, ehhez polimeráz láncreakció átfedő oligo mutagenezist és DNS szekvencia helyettesítést használva. A BglII hasítási hellyel kezdve (a plazmid 180-as bázispárja), a P_{copB} plazmid replikációs promoterhez viszonyítva közvetlenül az 5´ irányban, majd a plazmid replikációs gén felé folytatva, a bázispár-cseréket az alábbi, B táblázatban mutatjuk be.

B Táblázat

A pAMG21 plazmidot eredményező bázispár-cserék

pAMG21 bázispár száma	bázispár a pCFM1656-ban	a pAMG21-ben megváltoztatott bázispár
#204	T/A	C/G
#428	A/T	G/C
#509	G/C	A/T
#617	—	kt G/C bázispár beszúrása
#679	G/C	T/A
#980	T/A	C/G
#994	G/C	A/T
#1004	A/T	C/G
#1007	C/G	T/A
#1028	A/T	T/A
#1047	C/G	T/A
#1178	G/C	T/A
#1466	G/C	T/A
#2028	G/C	bázispár deléció
#2187	C/G	T/A
#2480	A/T	T/A

B Táblázat (folyt.)

A pAMG21 plazmidot eredményező bázispár-cserék

pAMG21 bázispár száma	bázispár a pCFM1656-ban	a pAMG21-ben megváltoztatott bázispár
#2499-2502	AGTG TCAC	GTCA CAGT
#2642	TCCGAGC AGGCTCG	7 bázispár deléció
#3435	G/C	A/T
#3446	G/C	A/T
#3643	A/T	T/A

Az egyedi AatII (4346-os pozició a pCFM1656 plazmidban) és az egyedi SacII (4585-ös pozició a pCFM1656-os plazmidban) restrikciós hasítási helyek közötti DNS szekvenciát a 17A. és 17B. ábrán bemutatott DNS szekvenciával helyettesítjük (23. számú szekvencia). Ennek a helyettesítő DNS-nek a tapadós végeinek a ligálása során a külső AatII és SacII helyeket elrontjuk. Vannak egyedi helyek a helyettesített DNS-ben.

GM221 (Amgen #2596)

Az Amgen #2596 gazdatörzs egy *Escherichia coli* K-12 törzs, ami az Amgen #393 törzsből származik. Módosították, hogy tartalmazza mind a hőmérséklet-érzékeny cI857s7 lambda represszort a korai ebg régióban, min a $lacI^q$ represszort a késői ebg régióban (68 perc). Ennek a két represszor génnek a jelenléte lehetővé teszi ennek a gazdaszervezetnek a használatát számos

különböző expressziós rendszerben, azonban mindkét ilyen represszor irreleváns a $luxP_R$ expressziója szempontjából. A nemtranszformált gazdaszervezet nem biztosít antibiotikum-rezisztenciát.

A cI857s7 gén riboszómális kötőhelyét úgy módosítjuk, hogy tartalmazzon egy fokozott riboszómális kötőhelyet. Ezt az ebg operonba építjük be, az 1170-1411-es nukleotid pozíciók közé (a Genbank M64441Gv_Ba letéti számnak megfelelő számozás szerint), a közbeékelődő ebg szekvencia deléciójával. Az inszertnek a szekvenciáját az alábbiakban mutatjuk be, amiben a kisbetük az alábbiakban bemutatott inszertet határoló ebg szekvenciákat mutatják (388. számú szekvencia):

ttattttcgtGCGGCCGCACCATTATCACCGCCAGAGGTAAACTAGTC
AACACGCACGGTGTTAGATATTTATCCCTTGCGGTGATAGATTGAG
CACATCGATTTGATTCTAGAAGGAGGGATAATATATGAGCACAAAA
AAGAAACCATTAACACAAGAGCAGCTTGAGGACGCACGTCGCCTT
AAAGCAATTTATGAAAAAAAGAAAAATGAACTTGGCTTATCCCAGG
AATCTGTCGCAGACAAGATGGGGATGGGGCAGTCAGGCGTTGGT
GCTTTATTTAATGGCATCAATGCATTAAATGCTTATAACGCCGCATT
GCTTACAAAAATTCTCAAAGTTAGCGTTGAAGAATTTAGCCCTTCA
ATCGCCAGAGAATCTACGAGATGTATGAAGCGGTTAGTATGCAGC
CGTCACTTAGAAGTGAGTATGAGTACCCTGTTTTTTCTCATGTTCA
GGCAGGGATGTTCTCACCTAAGCTTAGAACCTTTACCAAAGGTGA
TGCGGAGAGATGGGTAAGCACAACCAAAAAAGCCAGTGATTCTGC
ATTCTGGCTTGAGGTTGAAGGTAATTCCATGACCGCACCAACAGG

CTCCAAGCCAAGCTTTCCTGACGGAATGTTAATTCTCGTTGACCCT
GAGCAGGCTGTTGAGCCAGGTGATTTCTGCATAGCCAGACTTGG
GGGTGATGAGTTTACCTTCAAGAAACTGATCAGGGATAGCGGTCA
GGTGTTTTTACAACCACTAAACCCACAGTACCCAATGATCCCATGC
AATGAGAGTTGTTCCGTTGTGGGGAAAGTTATCGCTAGTCAGTGG
CCTGAAGAGACGTTTGGCTGATAGACTAGTGGATCCACTAGTGtttc
tgccc

A konstrukciót a kromoszómába egy MMebg-cI857s7fokozott RBS#4 nevű rekombináns fággal juttatjuk be az F'tet/393-ba. A rekombináció és a beépülés után csak az előzőkben ismertetett kromoszómális inszert marad a sejtben. Ennek neve F'tet/GM101. Az F'tet/GM101-et módosítjuk, oly módon, hogy egy $lacI^{Q}$ konstrukciót viszűnk be az ebg operonba, a 2493-2937-es nukleotid pozíciók közé (a Genbank M64441Gv_Ba letéti számnak megfelelő számozás szerint), a közbeékelődő ebg szekvencia deléciójával. Az inszertnek a szekvenciáját az alábbiakban mutatjuk be, amiben a kisbetűk az alábbiakban bemutatott inszertet határoló ebg szekvenciákat mutatják (389. számú szekvencia):

ggcggaaaccGACGTCCATCGAATGGTGCAAAACCTTTCGCGGTATG
GCATGATAGCGCCCGGAAGAGAGTCAATTCAGGGTGGTGAATGT
GAAACCAGTAACGTTATACGATGTCGCAGAGTATGCCGGTGTCTC
TTATCAGACCGTTTCCCGCGTGGTGAACCAGGCCAGCCACGTTTC
TGCGAAAACGCGGGAAAAAGTCGAAGCGGCGATGGCGGAGCTG

AATTACATTCCCAACCGCGTGGCACAACAACTGGCGGGCAAACAG
TCGCTCCTGATTGGCGTTGCCACCTCCAGTCTGGCCCTGCACGC
GCCGTCGCAAATTGTCGCGGCGATTAAATCTCGCGCCGATCAACT
GGGTGCCAGCGTGGTGGTGTCGATGGTAGAACGAAGCGGCGTC
GAAGCCTGTAAAGCGGCGGTGCACAATCTTCTCGCGCAACGCGT
CAGTGGGCTGATCATTAACTATCCGCTGGATGACCAGGATGCCAT
TGCTGTGGAAGCTGCCTGCACTAATGTTCCGGCGTTATTTCTTGAT
GTCTCTGACCAGACACCCATCAACAGTATTATTTTCTCCCATGAAG
ACGGTACGCGACTGGGCGTGGAGCATCTGGTCGCATTGGGTCAC
CAGCAAATCGCGCTGTTAGCGGGCCCATTAAGTTCTGTCTCGQCG
CGTCTGCGTCTGGCTGGCTGGCATAAATATCTCACTCGCAATCAA
ATTCAGCCGATAGCGGAACGGGAAGGCGACTGGAGTGCCATGTC
CGGTTTTCAACAAACCATGCAAATGCTGAATGAGGGCATCGTTCC
CACTGCGATGCTGGTTGCCAACGATCAGATGGCGCTGGGCGCAA
TGCGCGCCATTACCGAGTCCGGGCTGCGCGTTGGTGCGGATATC
TCGGTAGTGGGATACGACGATACCGAAGACAGCTCATGTTATATC
CCGCCGTTAACCACCATCAAACAGGATTTTCGCCTGCTGGGGCAA
ACCAGCGTGGACCGCTTGCTGCAACTCTCTCAGGGCCAGGCGGT
GAAGGGCAATCAGCTGTTGCCCGTCTCACTGGTGAAAAGAAAAAC
CACCCTGGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGG
CCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAA
GCGGACAGTAAGGTACCATAGGATCCaggcacagga

A konstrukciót a kromoszómába egy AGebg-LacI^{Q}#5 nevű rekombináns fággal juttatjuk be az F'tet/GM101-be. A rekombináció és a beépülés után csak az előzőkben ismertetett kromo-

szómális inszert marad a sejtben. Ennek a jelölése az átnevezés után F´tet/GM221. Az F´tet episzómát 25 μg/ml akridin-narancssal irtjuk ki LB táptalajban. A kezelt törzset a tetraciklin érzékenység alapján azonositjuk, és GM221-ként tároljuk.

Expresszió

A pAMG21-Fc-TMP-TMP konstrukciót tartalmazó *Escherichia coli* GM221 törzs tenyészetét az indukció előtt 50 μg/ml kanamicint tartalmazó Luria Broth táptalajban tenyésztjük 37 °C-on. Az Fc-TMP-TMP génterméknek a luxPR promoterről való expresszióját a szintetikus N-(3-oxohexanoil)-DL-homoszerin lakton autoinducernek 20 ng/ml végkoncentrációban a táptalajhoz való adásával érjük el, majd a tenyészeteket további 3 óra hosszat inkubáljuk. 3 óra elteltével a bakteriális tenyészeteket mikroszkóposan megvizsgáljuk, hogy tartalmaznak-e zárványtesteket, majd centrifugálással összegyűjtjük őket. Fénytörő zárványtestek figyelhetők meg az indukált tenyészetekben, ami arra utal, hogy a legvalószínűbb az, hogy az Fc-TMP-TMP az *Escherichia coli* oldhatatlan frakciójában keletkezik. A sejtüledékeket közvetlenül lizáltatjuk, 10% β-merkaptoetanolt tartalmazó Laemmli mintafelvivő pufferben szuszpendálva, majd SDS-PAGE géllel elemezzük. Egy intenzív, körülbelül 30 kDa méretű, Coomassie blue-val festődő csík figyelhető meg egy SDS-PAGE gélen. A várt géntermék hossza körülbelül 269 aminosav, és a várt molekulasúlya körülbelül 29,5 kDa. A fermentációt is standard batch körülmények között hajtjuk végre 10 literes

méretben, ezzel az Fc-TMP-TMP expressziójának ugyanazt a szintjét kapjuk, mint amit a laboratóriumi méretben kaptunk.

Az Fc-TMP-TMP tisztítása

A sejteket vízben roncsoljuk el (1/10 higítás), nagynyomású homogenizálással (két átpréselés, 96,5 Mpa), majd a zárványtesteket centrifugálással nyerjük ki (4200 fordulat per perc, J-6B-ben, 1 óra hosszat). A zárványtesteket 6 mol/l guanidin, 50 mmol/l TRISZ, 8 mmol/l DTT (pH=8,7) összetételű oldatban szolubilizáljuk 1 óra hosszat, 1/10 arányban hígítva. A szolubilizált keveréket hússzorosra hígítjuk 2 mol/l karbamid, 50 mmol/l TRISZ, 160 mmol/l arginin, 3 mmol/l cisztein pH=8,5 összetételű pufferben. A keveréket éjszakán át hűtőszobában kevertetjük, majd ultraszűréssel körülbelül tízszeresre töményítjük. Ezután háromszorosra hígítjuk 10 mmol/l TRISZ, 1,5 mol/l karbamid pH=9 összetételű oldattal. Az elegy pH-ját ecetsavval 5-re állítjuk. A csapadékot centrifugálással eltávolítjuk, majd a felülúszót SP-Sepharose Fast Flow oszlopra visszük, amit 20 mmol/l nátrium-acetát, 100 mmol/l nátrium-klorid pH=5 összetételű oldattal hoztunk egyensúlyba (10 mg/ml felvitt fehérje, szobahőmérséklet). A fehérjét 20 oszloptérfogatnyi gradienssel eluáljuk, amit ugyanabban a pufferben készítettünk, és koncentrációja 100-500 mmol/l nátrium-klorid. Az oszlopról pool-ozott anyagot háromszorosra hígítjuk, majd SP-Sepharose HP oszlopra visszük, 20 mmol/l nátrium-acetát, 150 mmol/l nátrium-klorid pH=5 összetételű oldatban (10 mg/ml felvitt fehérje, szobahőmérséklet). A

fehérjét 20 oszloptérfogatnyi gradienssel eluáljuk, amit ugyanabban a pufferben készítettünk, és koncentrációja 150-400 mmol/l nátrium-klorid. A csúcsokat egyesítjük, majd megszűrjük.

Az Fc-TMP aktivitás jellemzése

Az alábbiakban a különböző, jelen találmány szerinti vegyületekkel egerekben kapott *in vivo* adatok összefoglalását adjuk meg.

Egerek: Normál nőstény BDF1, körülbelül 10-12 hetesek.

Véreztetési terv: Csoportonként tíz egeret kezelünk a 0. napon, két csoportot 4 nappal később indítunk, összesen 20 egér per csoport számban. Mindegyik időpontban öt egeret véreztetünk, és az egereket hetente minimum háromszor véreztetjük. Az egereket isoflurane-nal anesztetizáljuk, majd összesen 140-160 µl vért veszünk az orbitális szinusz megszúrásával. A vért Technicon H1E vérelemzővel elemezzük, a rágcsáló vérre írt programot használva. A mért paraméterek a következők: fehér vérsejt, vörös vérsejt, hematokrit, hemoglobin, vérlemezkék, neutrofilek.

Kezelések: Az egereket vagy szubkután injekciózzuk bolusz kezeléshez, vagy a folyamatos bevitelhez hétnapos mikro-ozmotikus pumpákat ültetünk beléjük. A szubkután injekciókat 0,2 ml térfogatban adjuk be. Az ozmotikus pumpákat anesztetizált egerek lapockái közötti bőr bemetszésével kapott részbe építjük be. A vegyületeket 0,1% BSA-t tartalmazó foszfáttal pufferelt sóoldattal higítjuk. Mindegyik kísérletben van egy kontrollcsoport,

ennek jelölése „hordozó", amit csak ezzel a higítószerrel kezelünk. A pumpákban levő vizsgált anyagok koncentrációját úgy állítjuk be, hogy a pumpákból való kalibrált kiáramlás a grafikonokban jelzett kezelési szinteket adja.

Vegyületek: A vegyület dózis titrálását egerekbe adjuk be, hétnapos mikro-ozmotikus pumpákkal. Az egereket különböző vegyületekkel kezeljük egyszeri 100 μg/kg dózisban, hétnapos ozmotikus pumpákkal. Ugyanazokból a vegyületekből néhányat egyetlen bolus injekcióval adunk be az egereknek.

Aktivitás-vizsgálati eredmények: Az aktivitás kísérletek eredményeit a 11. és 12. ábrán mutatjuk be. A hétnapos mikro-ozmotikus használatával kapott dózis-válasz vizsgálatokban a maximális választ a 18. számú szekvenciavázlat szerinti vegyülettel kaptuk, 100 μg/kg/nap dózisban; a 10 μg/kg/nap dózis körülbelül 50%-át adja a maximális aktivitásnak, és az 1 μg/kg/nap volt a legalacsonyabb dózis, aminél ebben a vizsgálati rendszerben aktivitás figyelhető meg. A vegyület 10 μg/kg/nap dózisban körülbelül ugyanolyan aktivitást adott, mint a nem-pegilezett rHu-MGDF 100 μg/kg/nap dózisban ugyanabban a kísérletben.

3. Példa

Fc-EMP fúziók

Fc-EMP

A humán IgG1 Fc régiójának DNS szekvenciáját leolvasási keretben az EPO-mimetikus peptid monomerjéhez fúzionáltatjuk, erre a célra standard polimeráz láncreakció technológiát használunk. A polimeráz láncreakciók templátja egy, az Fc szekvenciát tartalmazó vektor (pFc-A3, a leírása a WO 97/23614 számú szabadalmi leírásban található, 1997. július 3.), valamint az EPO monomert kódoló szintetikus monomer. A monomert kódoló szintetikus gént az alábbiakban bemutatott 4 átlapoló oligonukleotidból állítjuk össze (390-393. számú szekvencia):

1798-2 TAT GAA AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA CTC TTG CCA CTT CGG CCC GCT GAC TTG G

1798-3 CGG TTT GCA AAC CCA AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT CAT

1798-4 GTT TGC AAA CCG CAG GGT GGC GGC GGC GGC GGC GGT GGT ACC TAT TCC TGT CAT TTT

1798-5 CCA GGT CAG CGG GCC AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC GCC GCC GCC GCC GCC ACC CTG

A 4 oligonukleotidot egymáshoz illesztjük, az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát kódoló duplex kialakításához (394. és 395. számú szekvencia):

```
     TATGAAAGGTGGAGGTGGTGGTGGAGGTACTTACTCTTGCCACTTCGGCCCGCTGACTTG
1    ----------+---------+---------+---------+---------+---------+ 60
     TACTTTCCACCTCCACCACCACCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCGGGCGACTGAAC
       M  K  G  G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F  G  P  L  T  W
     GGTTTGCAAACCGCAGGGTGGCGGCGGCGGCGGCGGGTACCTATTCCTGTCATTTT
61   ----------+---------+---------+---------+---------+---------+ 120
     CCAAACGTTTGGCGTCCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACC
       V  C  K  P  Q  G  G  G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F
     GGGCGACTGGACC
121  ----------+---                                              133
```

Ezt a duplexet polimeráz láncreakcióval amplifikáljuk, az alábbi primereket használva értelmes és antiszensz primerként (396. és 397. számú szekvencia):

1798-18 GCA GAA GAG CCT CTC CCT GTC TCC GGG TAA AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA CTC T

és

1798-19 CTA ATT GGA TCC ACG AGA TTA ACC ACC CTG CGG TTT GCA A

A molekula Fc részét egy polimeráz láncreakcióval állítjuk elő pFc-A3-mal, az alábbi primereket használva (369. és 399. számú szekvencia):

1216-52 AACATA AGT ACC TGT AGG ATC G

1798-17 AGA GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT ACC CGG AGA CAG GGA GAG GCT CTT CTG C

A 1798-17-es és 1798-18-as oligonukleotidok 61 nukleotidból álló átlapolást tartalmaznak, amik lehetővé teszik, hogy a két gén helyes leolvasási keretben fúzionáljon, a fenti polimeráz láncreakció termékeket egy harmadik reakcióban kombinálva a 1216-52 és 1798-19 számú külső primerekkel.

A végső polimeráz láncreakció génterméket (a teljes hosszúságú fúziós gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21-es vektorba (az alábbiakban ismertetjük) ligáljuk, amit szintén az XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük. A ligált DNS-t kompetens *Escherichia coli* 2596 gazdasejtbe transzformáljuk (GM221, a leírásban szerepel). A klónokat átvizsgáljuk, hogy képesek-e termelni a rekombináns fehérjetermékét, és tartalmazzák-e a helyes nukleotid szekvenciával rendelkező génfúziót. Kiválasztunk egy ilyen klónt, ennek a jele Amgen #3718 törzs.

A kapott fúziós fehérje nukleotid és aminosav szekvenciáját (15. és 16. számú szekvencia) a 13. ábrán mutatjuk be.

EMP-Fc

Az EPO-mimetikus peptidet kódoló DNS szekvenciát, ami leolvasási keretben fúzionáltatva van a humán IgG1 Fc régiójához, standard PCR technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakcióban a templát a pFC-A3 vektor és az EPO monomert kódoló szintetikus gén. A monomert kódoló szintetikus gént az alábbiakban bemutatott 4 átlapoló nukleotidból (1798-4 és 1798-

5, lásd fent, 1798-6 és 1798-7 (400. és 401. számú szekvencia) állítjuk elő:

1798-6 GGC CCG CTG ACC TGG GTA TGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG GGA GGC GGG GGG TAA TCT CGA G

1798-7 GAT CCT CGA GAT TAC CCC CCG CCT CCC CCA CCC CCT TGT GGC TTA CAT AC

A 4 oligonukleotidot egymáshoz illesztjük, így kapunk egy duplexet, ami az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát kódolja (402. és 403. számú szekvencia):

```
1    GTTTGCAAACCGCAGGGTGGCGGCGGCGGCGGCGGTGGTACCTATTCCTGTCATTTTGGC  60
     ----------+---------+---------+---------+---------+---------+
                GTCCCACCGCCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACCG
     V  C  K  P  Q  G  G  G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F  G
61   CCGCTGACCTGGGTATGTAAGCCACAAGGGGGTGGGGGAGGCCGGGGGTAATCTCGAG  118
     ----------+---------+---------+---------+---------+---------+
     GGCGACTGGACCCATACATTCGGTGTTCCCCCACCCCCTCGCCCCCCCATTAGAGCTC
     P  L  T  W  V  C  K  P  Q  G  G  G  G  G  G  G  *
119  CTAG                                                        122
```

Ezt a duplexet polimeráz láncreakcióval amplifikáljuk, értelmes és antiszensz primerként a 1798-21-es és a 1798-22-es oligonukleotidokat (404. és 405. számú szekvencia) használva:

1798-21 TTA TT CAT ATG AAA GGT GGT AAC TAT TCC TGT CAT TTT

és

1798-22 TGG ACA TGT GTG AGT TTT GTC CCC CCC GCC TCC CCC ACC CCC T

A molekula Fc részét egy polimeráz láncreakcióval állítjuk elő pFc-3A-t használva templátként és az alábbi, 1798-23-as és 1200-54-es (406. és 407. számú szekvencia) oligonukleotidokat használva primerként:

1798-23 AGG GGG TGG GGG AGG CGG GGG GGA CAA AAC TCA CAC ATG TCC A

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

Az 1798-22-es és a 1798-23-as oligonukleotidok tartalmaznak egy 43 nukleotidból álló átlapolást, ami lehetővé teszi, hogy a két gént helyes leolvasási keretben fúzionáljuk, a fenti polimeráz láncreakció termékeket egy harmadik reakcióban kombinálva a külső primerekkel, a 1787-21-es és 1200-54-es oligonukleotiddal.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és az előzőkben ismertetett módon kompetens *Escherichia coli* 2596-os sejtekbe transzformáljuk. A klónokat átvizsgáljuk, hogy képesek-e termelni a rekombináns génterméket, és tartalmazzák-e a helyes nukleotid szekvenciájú génfúziót. Kiválasztunk egy ilyen klónt, ennek jelölése Amgen #3688 törzs.

A kapott fúziós fehérje nukleotid és aminosav szekvenciáját (17. és 18. számú szekvencia) a 14. ábrán mutatjuk be.

EMP-EMP-Fc

Az EPO-mimetikus peptid dimerjét kódoló DNS-t, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk a humán IgG1 Fc régiójához, standard polimeráz láncreakció technikával állítjuk elő. A polimeráz láncreakcióban templátként a fenti #3688 törzsből származó EMP-Fc plazmidot, és egy EPO dimert kódoló szintetikus gént használunk. A dimert kódoló szintetikus gént az alábbiakban bemutatott 8 átlapoló oligonukleotidból állítjuk elő (408-415. számú szekvencia):

1869-23 TTT TTT ATC GAT TTG ATT CTA GAT TTG AGT TTT AAC TTT TAG AAG GAG GAA TAA AAT ATG

1869-48 TAA AAG TTA AAA CTC AAA TCT AGA ATC AAA TCG ATA AAA AA

1871-72 GGA GGT ACT TAC TCT TGC CAC TTC GGC CCG CTG ACT TGG GTT TGC AAA CCG

1871-73 AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA GTA AGT ACC TCC CAT ATT TTA TTC CTC CTT C

1871-74 CAG GGT GGC GGC GGC GGC GGC GGT GGT ACC TAT TCC TGT CAT TTT GGC CCG CTG ACC TGG

1871-75 AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC GCC GCC GCC GCC GCC ACC CTG CGG TTT GCA AAC CCA

1871-78 GTATGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG GGA GGC
GGG GGG GAC AAA ACT CAC ACA TGT CCA

1871-79 AGT TTT GTC CCC CCC GCC TCC CCC ACC CCC TTG
TGG CTT ACA TAC CCA GGT CAG CGG GCC

A 8 oligonukleotidot egymáshoz illesztjük, így kapunk egy, az alábbiakban bemutatott aminosav szekvenciát kódoló duplexet (416. és 417. számú szekvencia):

```
      TTTTTTATCGATTTGATTCTAGATTTGAGTTTTAACTTTTAGAAGGAGGAATAAAATATG
1     ----------+----------+----------+----------+----------+----------+  60
      AAAAAATAGCTAAACTAAGATCTAAACTCAAAATTGAAAATCTTCCTCCTTATTTTATAC
                                                          M
      GGAGGTACTTACTCTTGCCACTTCGGCCCGCTGACTTGGGTTTGCAAACCGCAGGGTGGC
61    ----------+----------+----------+----------+----------+----------+ 120
      CCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCGGGCGACTGAACCCAAACGTTTGGCGTCCCACCG
      G  G  T  Y  S  C  H  F  G  P  L  T  W  V  C  K  P  Q  G  G
      GGCGGCCGGCGGCGGTGGTACCTATTCCTGTCATTTTGGCCCGCTGACCTGGGTATGTAAG
121   ----------+----------+----------+----------+----------+----------+ 180
      CCGCCGCCGCCGCCACCATGGATAAGGACAGTAAAACCGGGCGACTGGACCCATACATTC
      G  G  G  G  G  G  T  Y  S  C  H  F  G  P  L  T  W  V  C  K
      CCACAAGGGGGTGGGGGAGGCGGGGGGGACAAAACTCACACATGTCCA
181   ----------+----------+----------+----------+---------  228
      GGTGTTCCCCCACCCCCTCCGCCCCCCCTGTTTTGA
      P  Q  G  G  G  G  G  G  G  D  K  T  H  T  C  P
```

Ezt a duplexet egy polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk, értelmes és antiszensz primerként az előzőkben ismertetett 1869-23-as és 1871-79-es oligonukleotidokat használva.

A molekulának az Fc részét egy polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk a 3688-as DNS-sel, értelmes és antiszensz pri-

merként az előzőkben ismertetett 1798-23-as és 1200-54-es oligonukleotidokat használva.

Az 1871-79-es és a 1798-23-as oligonukleotidok tartalmaznak egy 31 nukleotidból álló átlapolást, ami lehetővé teszi, hogy a két gén helyes leolvasási keretben fúzionáljuk, a fenti polimeráz láncreakció termékeket egy harmadik reakcióban kombinálva a külső primerekkel, a 1869-23-as és 1200-54-es oligonukleotiddal.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és az Fc-EMP-nél ismertetett módon kompetens *Escherichia coli* 2596-os sejtekbe transzformáljuk. A klónokat átvizsgáljuk, hogy képesek-e termelni a rekombináns géntermékeket, és tartalmazzák-e a helyes nukleotid szekvenciájú génfúziót. Kiválasztunk egy ilyen klónt, ennek jelölése Amgen #3813 törzs.

A kapott fúziós fehérje nukleotid és aminosav szekvenciáját (19. és 20. számú szekvencia) a 15. ábrán mutatjuk be. Van egy csendes mutáció a 145-ös pozícióban (A-ról G-re, vastagítva jelöltük), eszerint a végső konstrukciónak eltérő a nukleotid szekvenciája a 1871-72-es oligonukleotidétől, amelyikből származik.

Fc-EMP-EMP

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben az EPO-mimetikus peptid dimerjéhez fúzionál-

tattunk, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakció templátjai az előzőkben említett 3688-as és 3813-as törzsekből származó plazmidok.

A molekulának az Fc részét egy polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk a 3688-as DNS-sel, primerként az előzőkben ismertetett 1216-52-es és 1798-17-es oligonukleotidokat használva. A molekula EMP dimer része egy második polimeráz láncreakció terméke, amit a 3813-as DNS-sel állítunk elő, primerként a 1798-18-as (szintén bemutattuk az előzőkben) és a 418. számú szekvenciavázlaton látható oligonukleotidot használjuk.

1798-20 CTA ATT GGA TCC TCG AGA TTA ACC CCC TTG TGG CTT ACAT

Az 1798-17-es és a 1798-18-as oligonukleotidok tartalmaznak egy 61 nukleotidból álló átlapolást, ami lehetővé teszi, hogy a két gént helyes leolvasási keretben fúzionáljuk, a fenti polimeráz láncreakció termékeket egy harmadik reakcióban kombinálva a külső primerekkel, a 1216-52-es és 1798-20-as oligonukleotiddal.

A végső polimeráz láncreakció terméket (a teljes hosszúságú gént) XbaI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és az Fc-EMP-nél ismertetett módon kompetens *Escherichia coli* 2596-os sejtekbe transzformáljuk. A klónokat átvizsgáljuk, hogy képesek-e termelni a rekombináns génterméket, és tartalmazzák-e a helyes

nukleotid szekvenciájú génfúziót. Kiválasztunk egy ilyen klónt, ennek jelölése Amgen #3822 törzs.

A kapott fúziós fehérje nukleotid és aminosav szekvenciáját (21. és 22. számú szekvencia) a 16. ábrán mutatjuk be.

Az Fc-EMP aktivitás jellemzése

A jellemzést az alábbiak szerint hajtjuk végre *in vivo*.

Egerek: Normál nőstény BDF1, körülbelül 10-12 hetesek.

Véreztetési terv: Csoportonként tíz egeret kezelünk a 0. napon, két csoportot 4 nappal később indítunk, összesen 20 egér per csoport számban. Mindegyik időpontban öt egeret véreztetünk, és az egereket hetente minimum háromszor véreztetjük. Az egereket isoflurane-nal anesztetizáljuk, majd összesen 140-160 µl vért veszünk az orbitális szinusz megszúrásával. A vért Technicon H1E vérelemzővel elemezzük, a rágcsáló vérre írt programot használva. A mért paraméterek a következők: fehér vérsejt, vörös vérsejt, hematokrit, hemoglobin, vérlemezkék, neutrofilek.

Kezelések: Az egereket vagy szubkután injekciózzuk bolusz kezeléshez, vagy a folyamatos bevitelhez hétnapos mikro-ozmotikus pumpákat ültetünk beléjük. A szubkután injekciókat 0,2 ml térfogatban adjuk be. Az ozmotikus pumpákat anesztetizált egerek lapockái közötti bőr bemetszésével kapott részbe építjük be. A vegyületeket 0,1% BSA-t tartalmazó foszfáttal pufferelt sóoldattal higítjuk. Mindegyik kísérletben van egy kontrollcsoport, ennek jelölése „hordozó", amit csak ezzel a higítószerrel

kezelünk. A pumpákban levő vizsgált anyagok koncentrációját úgy állítjuk be, hogy a pumpákból való kalibrált kiáramlás a grafikonokban jelzett kezelési szinteket adja.

Kísérletek: Különböző Fc-vel konjugált EPO mimetikus peptidet (EMP) adunk be az egereknek egyetlen bolus injekcióban 100 μg/kg mennyiségben. Az Fc-EMP-ket az egereknek hétnapos mikro-ozmotikus pumpákkal adjuk be. A pumpákat a hetedik nap végéig nem cseréljük ki. Az egereket az 51. napig véreztetjük, ekkor a HGB és a HCT érték visszatért a normális alapszintre.

4. Példa

TNF-α inhibítorok

Fc-TNF-α inhibítorok

Egy DNS szekvenciát, ami a humán IgG1 Fc régióját kódolja, leolvasási keretben fúzionáltatunk a TNF-α inhibitor peptid monomeréhez, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A molekula Fc és 5 glicin linker részét polimeráz láncreakcióban állítjuk elő, a #3718 jelű Fc-EMP fúziós törzsből származó DNS-t használva templátként, értelmes primerként a 1216-52, antiszensz primerként a 2295-89-es oligonukleotidot használva (369. és 1112. számú szekvencia). A TNF-α inhibitor peptidet az alábbiakban bemutatott 2259-89-es polimeráz láncreakció primerrel állítjuk elő:

1216-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

2295-89 CCG CGG ATC CAT TAC GGA CGG TGA CCC AGA GAG GTG TTT TTG TAG TGC GGC AGG AAG TCA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

A 2295-89-es oligonukleotid oligonukleotid 22 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreakcióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció géntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az alábbiakban az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4544 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1055. és 1056. számú szekvencia) a 19A. és 19B. ábrán mutatjuk be.

TNF-α inhibitor-Fc

A TNF-α inhibitor peptidet kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben a humán IgG1 Fc régiójához fúzionáltatunk, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakció templátja egy plazmid, ami egy nem-rokon peptidet tartalmaz, egy öt glicinből álló linkeren az Fc-hez fúzionáltatva. A TNF-α inhibitor peptidet kódoló nukleotidokat az

értelmes 2295-88-es primerrel, valamint az 1200-54-es antiszensz primerrel (1117. és 407. számú szekvencia) állítjuk elő. A primerek szekvenciáját az alábbiakban mutatjuk be:

2295-88 GAA TAA CAT ATG GAC TTC CTG CCG CAC TAC AAA AAC ACC TCT CTG GGT CAC CGT CCG GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

A 2295-88-as oligonukleotid 24 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreakcióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció gêntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4543 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1057. és 1058. számú szekvencia) a 20A. és 20B. ábrán mutatjuk be.

Expresszió *Escherichia coli*-ban

Mindegyik, *Escherichia coli* GM221-ben készített pAMG21-Fc-fúziós konstrukció tenyészeteket 37 °C-on szaporítjuk Luria Broth táptalajban, ami 50 mg/ml kanamicint tartalmaz. A génterméK expresszíójának indukcióját a luxPR promoterről úgy érjük el, hogy az N-(3-oxohexanoil)-DL-homoszerin laktont 20 ng/ml végkoncentrációban adjuk a táptalajhoz. A tenyészeteket 37 °C-on további 3 óra hosszat inkubáljuk. 3 óra elteltével a bakteriális tenyészeteket mikroszkóppal vizsgáljuk, hogy van-e bennük zárványtest, majd centrifugálással összegyűjtjük. Az indukált tenyészetekben fénytörő zárványtestek figyelhetők meg, jelezve ezzel, hogy az Fc-fúziók legvalószínűbben az *Escherichia coli* oldhatatlan frakciójában termelődtek. A sejtüledékeket közvetlenül lizáltatjuk 10% β-merkaptoetanolt tartalmazó Laemmli pufferben való reszuszpendálás után, majd SDS-PAGE-val elemezzük. Az SDS-PAGE gélen mindegyik esetben intenzív Coomassie Blue-val festődő, megfelelő molekulasúlyú csík figyelhető meg az SDS-PAGE gélen.

Az Fc-peptid fúziós fehérjék tisztítása

A sejteket vízben roncsoljuk el (1/10 hígítás), nagynyomású homogenizálással (két átpréselés, 96,5 Mpa), majd a zárványtesteket centrifugálással nyerjük ki (4200 fordulat per perc, J-6B-ben, 1 óra hosszat). A zárványtesteket 6 mol/l guanidin, 50 mmol/l TRIS2, 8 mmol/l DTT (pH=8,7) összetételű oldatban szolubilizáljuk 1 óra hosszat, 1/10 arányban hígítva. A szolubilizált keveréket hússzorosra hígítjuk 2 mol/l karbamid, 50 mmol/l

TRISZ, 160 mmol/l arginin, 3 mmol/l cisztein pH=8,5 összetételű pufferben. A keveréket éjszakán át hűtőszobában kevertetjük, majd ultraszűréssel körülbelül tízszeresre töményítjük. Ezután háromszorosra hígítjuk 10 mmol/l TRISZ, 1,5 mol/l karbamid pH=9 összetételű oldattal. Az elegy pH-ját ecetsavval 5-re állítjuk. A csapadékot centrifugálással eltávolítjuk, majd a felülúszót SP-Sepharose Fast Flow oszlopra visszük, amit 20 mmol/l nátrium-acetát, 100 mmol/l nátrium-klorid pH=5 összetételű oldattal hoztunk egyensúlyba (10 mg/ml felvitt fehérje, szobahőmérséklet). A fehérjét 20 oszloptérfogatnyi gradienssel eluáljuk, amit ugyanabban a pufferben készítettünk, és koncentrációja 100-500 mmol/l nátrium-klorid. Az oszlopról pool-ozott anyagot háromszorosra hígítjuk, majd SP-Sepharose HP oszlopra visszük, 20 mmol/l nátrium-acetát, 150 mmol/l nátrium-klorid pH=5 összetételű oldatban (10 mg/ml felvitt fehérje, szobahőmérséklet). A fehérjét 20 oszloptérfogatnyi gradienssel eluáljuk, amit ugyanabban a pufferben készítettünk, és koncentrációja 150-400 mmol/l nátrium-klorid. A csúcsokat egyesítjük, majd megszűrjük.

Az Fc-TNF-α-inhibítor és a TNF-α-inhibítor-Fc jellemzése

Ezeknek a peptid fúziós fehérjéknek a TNF-α-hoz való kötődését BIAcore módszerrel jellemezhetjük, amik rendelkezésre állnak a jelen találmány kitanítását ismerő, a szakterületen átlagos jártassággal rendelkező szakember számára .

5. Példa

IL-1 antagonisták

Fc-IL-1 antagonisták

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, ami leolvasási keretben egy interleukin-1 antagonista peptid monomerhez kapcsolódik, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A molekula Fc és 5 glicinből álló linker részét polimeráz láncreakcióval állítjuk elő, a #3718 számú Fc-EMP fúziós törzsből származó DNS-sel (lásd a 3. példát) a 1216-52-es értelmes primer és a 2269-70-es antiszensz primer (369. és 1118. számú szekvencia). Az interleukin-1 antagonista peptidet kódoló nukleotidokat az alább bemutatott 2269-70-es polimeráz láncreakció primerrel állítjuk elő:

1216-52 AAC ATA AGT AC TGT AGG ATC G

2269-70 CCG CGG ATC CAT TAC AGC GGC AGA GCG TAC GGC TGC CAG TAA CCC GGG GTC CAT TCG AAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

A 2269-70-es oligonukleotid 22 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreakcióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció génterméket (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismer-

tetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4506 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1059. és 1060. számú szekvencia) a 21A. és 21B. ábrán mutatjuk be.

IL-1 antagonista-Fc

Az egy interleukin-1 antagonista peptidet kódoló DNS szekvenciát, ami leolvasási keretben van fúzionáltatva a humán IgG1 Fc régiójához, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakció templátja egy plazmid, ami egy nem-rokon peptidet tartalmaz, öt glicinből álló linkeren keresztül az Fc-hez kapcsolva. Az interleukin-1 antagonista peptidet kódoló nukleotidokat a 2269-69-es értelmes primerrel és a 120-54-es antiszensz primerrel (1119. és 407. számú szekvencia) állítjuk elő. A primerek szekvenciáját az alábbiakban mutatjuk be:

2269-69 GAA TAA CAT ATG TTC GAA TGG ACC CCG GGT TAC TGG CAG CCG TAC GCT CTG CCG CTG GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

A 2269-69-es oligonukleotid 22 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreak-

cióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció géntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4505 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1061. és 1062. számú szekvencia) a 22A. és 22B. ábrán mutatjuk be.

Az Fc-IL-1-antagonista peptid és az IL-1 antagonista peptid-Fc aktivitás jellemzése

Interleukin-1 receptor kötési kompeticiót hajtunk végre az interleukin-1β, interleukin-1RA és az Fc-vel konjugált peptid-szekvenciák között, az IGEN rendszer alkalmazásával. A reakcióelegyek 0,4 nmol/l biotin-IL-1R-t + 15 nmol/l IL-1-TAG-ot + 3 μM kompetitort + 20 μg/ml sztreptavidin-konjugátum gyöngyöt tartalmaz, aholis a kompetitorok az IL-1Ra, az Fc-IL-1 antagonista, az IL-1 antagonista-Fc. A kompeticiót a kompetitorok 3 μM-1,5 pM koncentráció-tartományban vizsgáljuk. Az eredményeket az alábbi C táblázatban mutatjuk be:

C Táblázat

Az IL-1 receptor kötési kompetíció esszé eredményei

	IL-1pep-Fc	Fc-IL-1pep	IL-1ra
KI	281,5	59,58	1,405
EC_{50}	530,0	112,2	2,645
95%-os konfidencia intervallumok			
EC_{50}	280,2-1002	54,75-229,8	1,149-6,086
KI	148,9-532,5	29,08-122,1	0,6106-3,233
Az illeszkedés jósága			
R^2	0,9790	0,9687	0,9602

6. Példa

VEGF-antagonisták

Fc-VEGF antagonista

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk a VEGF mimetikus peptid monomerjéhez, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A polimeráz láncreakció templátja a pFc-A3 plazmid és egy szintetikus VEGF mimetikus peptid gén. A szintetikus gént úgy állítjuk össze, hogy az alábbi két oligonukleotid primert illesztjük egymáshoz (1110. és 1111. számú szekvencia):

2293-11 GTT GAA CCG AAC TGT GAC ATC CAT GTT ATG TGG GAA TGG GAA TGT TTT GAA CGT CTG

2293-12 CAG ACG TTC AAA ACA TTC CCA TTC CCA CAT AAC ATG GAT GTC ACA GTT CGG TTC AAC

A két oligonukleotid egymáshoz illesztve az alábbi aminosav szekvenciát kódoló duplexet hozza létre (1113. és 1114. számú szekvencia):

```
1   GTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCTG      57
    ---------+---------+---------+---------+---------+---------
    CAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCAGAC
    V  E  P  N  C  D  I  H  V  M  W  E  W  E  C  F  E  R  L
```

Ezt a duplexet egy polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk, értelmes és antiszensz primerként a 2293-05-ös és 2293-06-os oligonukleotidokat használva (1122. és 1123. számú szekvencia).

A molekula Fc részét polimeráz láncreakcióban állítjuk elő a pFc-A3 plazmiddal, a 2293-03-as és a 2293-04-es oligonukleotidokat használjuk értelmes és antiszensz primerként (1120. és 1121. számú szekvencia). A teljes hosszúságú fúziós gént egy harmadik polimeráz láncreakcióban állítjuk elő, a 2293-03-as és 2293-06-os külső primerek alkalmazásával. Ezeket a primereket az alábbiakban mutatjuk be:

2293-03 ATT TGA TTC TAG AAG GAG GAA TAA CAT ATG GAC AAA ACT CAC ACA TGT

2293-04 GTC ACA GTT CGG TTC AAC ACC ACC ACC ACC ACC TTT ACC CGG AGA CAG GGA

2293-05 TCC CTG TCT CCG GGT AAA GGT GGT GGT GGT GGT GTT GAA CCG AAC TGT GAC ATC

2293-06 CCG CGG ATC CTC GAG TTA CAG ACG TTC AAA ACA TTC CAA

A polimeráz láncreakció géntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4523 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1063. és 1064. számú szekvencia) a 23A. és 24B. ábrán mutatjuk be.

VEGF antagonista-Fc

A VEGF mimetikus peptidet kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk a humán IgG1 Fc régiójához, standard polimeráz láncreakció technológiával állítunk elő. A polimeráz láncreakció templátja a pFc-A3 plazmid és az előzőkben ismertetett szintetikus VEGF mimetikus peptid génje. A szintetikus duplexet polimeráz láncreakcióban amplifikáljuk, a 2293-07-es és 2293-08-as oligonukleotidot használva értelmes és antiszensz primerként (1124. és 1125. számú szekvencia).

A molekula Fc részét polimeráz láncreakcióban állítjuk elő a pFc-A3 plazmiddal, primerként a 2293-09-es és 2293-10-es oligonukleotidokat használva értelmes és antiszensz primerként

(1126. ás 1127. számú szekvencia). A teljes hosszúságú fúziós gént egy harmadik polimeráz láncreakcióban kapjuk meg, a 2293-07-es és 2293-10-es külső primerekkel. Ezeket a primereket az alábbiakban mutatjuk be:

2293-07 ATT TGA TTC TAG AAG GAG GAA TAA CAT ATG GTT GAA CCG AAC TGT GAC

2293-08 ACA TGT GTGAGT TTT GTC ACC ACC ACC ACC ACC CAG ACG TTC AAA ACA TTC

2293-09 GAA TGT TTT GAA CGT CTG GGT GGT GGT GGT GGT GAC AAA ACT CAC ACA TGT

2293-10 CCG CGG ATC CTC GAG TTA TTT ACC CGG AGA CAG GGA GAG

A polimeráz láncreakció génterméket (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4524 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1065. és 1066 számú szekvencia) a 24A. és 24B. ábrán mutatjuk be.

7. Példa

MMP inhibitorok

Fc-MMP inhibitor

A humán IgG1 Fc régióját kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben fúzionáltatunk egy MMP inhibitor peptid monomerjéhez, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A molekula Fc, és 5 glicinből álló linker részét polimeráz láncreakcióval állítjuk elö a #4544 Fc-TNF-α inhibitor fúziós törzsből (lásd 4. példa), a 1216-52 értelmes primert és a 2308-67-es antiszensz primer használva (369. számú szekvencia és 1115. számú szekvencia). Az MMP inhibitor peptidet kódoló nukleotidokat az alábbiakban bemutatott 2308-67-es polimeráz láncreakció primerrel állítjuk elő:

1215-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

2308-67 CCG CGG ATC CAT TAG CAC AGG GTG AAA CCC CAG TGG GTG GTG CAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

A 2308-67-es oligonukleotid oligonukleotid 22 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreakcióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció géntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli*

2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4597 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1067. és 1068. számú szekvencia) a 25A. és 25B. ábrán mutatjuk be.

MMP inhibitor-Fc

Az MMP inhibitor peptidet kódoló DNS szekvenciát, amit leolvasási keretben a humán IgG1 Fc régiójához fúzionáltatunk, standard polimeráz láncreakció technológiával állítjuk elő. A molekulának a #4543 Fc-TNF-α inhibitor fúziós törzsből származó DNS-sel (lásd 4. példa) állítjuk elő. Az MMP inhibitor peptidet kódoló nukleotidokat az értelmes 2308-66-os primerrel, valamint az 1200-54-es antiszensz primerrel (1116. és 407. számú szekvencia) állítjuk elő. A primerek szekvenciáját az alábbiakban mutatjuk be:

2308-66 GAA TAA CAT ATG TGC ACC ACC CAC TGG GGT TTC ACC CTG TGC GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

A 2269-69-es oligonukleotid 24 nukleotid hosszan átlapol a glicin linkerrel és a templát Fc részével, a polimeráz láncreak-

cióban tehát a két gént a helyes leolvasási keretben egymáshoz fúzionáltatva kapjuk meg.

A polimeráz láncreakció géntermékét (a teljes hosszúságú fúziós gént) NdeI és BamHI restrikciós enzimekkel emésztjük, majd a pAMG21 vektorba ligáljuk, és kompetens *Escherichia coli* 2596 sejtekbe transzformáljuk, amint azt az az EMP-Fc-re ismertetjük. A klónokat átvizsgáljuk, hogy van-e bennük a helyes nukleotid szekvenciát tartalmazó génfúzió. Egy ilyen klónt kiválasztunk, ennek a jelölése Amgen #4598 törzs.

A fúziós fehérje nukleotid- és aminosav szekvenciáját (1069. és 1070. számú szekvencia) a 26A. és 26B. ábrán mutatjuk be.

A találmányt az előzőkben részletesen ismertettük, és a szakterületen jártas szakember számára nyilvánvaló, hogy a találmányban számos változtatás és módosítás tehető, anélkül hogy eltérnénk a jelen találmány szellemétől és oltalmi körétől.

Az alábbiakban ismertetjük a leírásban használt rövidítéseket.

Ac	acetil (acetilezett csoportokra való hivatkozásnál használjuk)
AcBpa	acetilezett p-benzoil-L-fenilalanin
ADCC	ellenanyag-dependens celluláris toxicitás
Aib	amino-izovajsav
bA	béta-alanin
Bpa	p-benzoil-L-fenilalanin

BrAc	brómacetil ($BrCH_2C(O)$)
BSA	szarvasmarha szérum-albumin
Bzl	benzil
Cap	kapronsav
CTL	citotoxikus T-limfociták
CTLA4	citotoxikus T-limfocita 4-es antigén
DARC	Duffy vércsoport antigén receptor
Dde	1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciklohexilidén)etil
EMP	eritropoietin-mimetikus peptid
ESI-MS	elektronpermet ionizációs tömegspektrometria
EPO	eritropoietin
Fmoc	fluorenil-metoxikarbonil
G-CSF	granulocita telepserkentő növekedési faktor
GH	növekedési hormon
HCT	hematokrit
HGB	hemoglobin
hGH	humán növekedési hormon
HOBt	1-hidroxibenztriazol
HPLC	nagynyomású folyadékkromatográfia
IL	interleukin
IL-R	interleukin receptor
IL-1R	interleukin-1 receptor
IL-1ra	interleukin-1 receptor antagonista
Lau	laurilsav
LPS	lipopoliszaccharid
LYMPH	limfociták

MALDI-MS	matrix segítő lézer deszorpciós ionizációs tömegspektrometria
Me	metil
MeO	metoxi
MHC	fő hisztokompatibilitási komplex
MMP	mátrix metalloproteináz
MMPI	mátrix metalloproteináz inhibitor
1-Nap	1-naftalin
NEUT	neutrofilek
NGF	idegnövekedési faktor
Nle	norleucin
NMP	N-metil-2-pirrolidin
PAGE	poliakrilamid gélelektroforézis
PBS	foszfáttal pufferelt sóoldat
Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurán-5-szulfonil
PCR	polimeráz láncreakció
Pec	pipekolinsav
PEG	polietilénglikol
pGlu	piroglutaminsav
Pic	pikolinsav
PLT	vérlemezkék
pY	foszfotirozin
RBC	vörös vérsejt
RBS	riboszómális kötőhely
RT	szobahőmérséklet (25 °C)

Sar	szarkozin
SDS	nátrium-dodecil-szulfát
STK	szerin-treonin kinázok
t-Boc	terc-butoxikarbonil
tBu	terc-butil
TGF	szövet növekedési faktor
THF	timuszos növekedési faktor
TK	tirozin kináz
TMP	trombopoietin-mimetikus peptid
TNF	tumor nekrózis faktor
TPO	trombopoietin
TRAIL	TNF-hez kapcsolódó apoptózist indukáló ligandum
Trt	tritil
UK	urokináz
UKR	urokináz receptor
VEGF	vaszkuláris endoteliális sejt növekedési faktor
VIP	vazoaktív intesztinális peptid
WBC	fehér vérsejt

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a leírásban említett szekvenciákat.

HU 224 238

SZEKVENCIALISTA

<110> LIU, CHUAN-FA FEIGE, ULRICH CHEETHAM, JANET BOONE, THOMAS CHARLES

<120> Módosított peptidek mint terápiás ágensek

<130> A-527

<I40> Még nem érkezett meg

<141> 1999-10-22

<150> 60/105.371

<151> 1998-10-23

<160> 1133

<170> Patentin ver. 2.1

<210> 1

<211> 684

<212> DNS

<213> HUMÁN

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(684)

<400> 1

atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg 48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

```
ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc 96
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                20                  25                  30

atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc 144
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            35                  40                  45

cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag 192
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        50                  55                  60

gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg 240
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    65                  70                  75                  80

tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat 288
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc 336
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag 384
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc 432
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg 480
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lya Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct 528
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gla Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc 576
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190
```

gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg 624
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg 672
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

tct ccg ggt aaa 684
Ser Pro Gly Lys
225

<210> 2

<211> 228

<212> Fehérje

<213> HUMÁN

<400> 2

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 3

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:pegilezett peptid

<400> 3

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

Arg Ala

<210> 4

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:PEGILEZETT PEPTID

<400> 4

```
Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala
  1               5                  10                  15
Arg Ala
```

<210> 5

<211> 794

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)..(779)

<400> 5

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
                                          Met Asp Lys Thr His Thr
                                           1               5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
```

```
        185                 190                 195
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga 728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230
ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
                235                 240                 245
gct taatctcgag gatcc                                        794
Ala
```

<210> 6

<211> 247

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:hc-TMP

<400> 6

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95
```

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225 230 235 240
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
245

<210> 7

<211> 861

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP-TMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)..(842)

<400> 7

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
                                        Met Asp Lys Thr His Thr
                                          1               5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
```

```
                170                 175                 180
ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga 728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230
ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
                235                 240                 245
gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca acc ctt cgc 824
Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
            250                 255                 260
caa tgg ctt gca gca cgc gcataatctc gaggatccg                   861
Gln Trp Leu Ala Ala Arg
        265
```

<210> 8

<211> 268

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP-TMP

<400> 8

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
  1               5                  10                  15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
             20                  25                  30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
```

21236

```
          35                  40                  45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
     50                  55                  60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65                  70                  75                  80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                 85                  90                  95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225                 230                 235                 240
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile
                245                 250                 255
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
            260                 265
```

<210> 9

<211> 855

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP-TMP-Fc

<220>

<221> CDS

<222> (39) (845)

<400> 9

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg atc gaa ggt ccg act 56
                                          Met Ile Glu Gly Pro Thr
                                            1               5

ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt gct ggc ggt ggt ggc gga ggg ggt 104
Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
               10                  15                  20

ggc att gag ggc cca acc ctt cgc caa tgg ctt gca gca cgc gca ggg 152
Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
          25                  30                  35

gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct 200
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
     40                  45                  50

gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 248
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 55                  60                  65                  70

gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 296
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                 75                  80                  85

gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 344
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
              90                  95                 100

ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac 392
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
         105                 110                 115
```

```
aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac 440
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    120                 125                 130
tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc 488
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
135                 140                 145                 150
cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga 536
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                155                 160                 165
gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag 584
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
            170                 175                 180
aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac 632
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        185                 190                 195
atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag 680
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    200                 205                 210
acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 728
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
215                 220                 225                 230
aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 776
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                235                 240                 245
tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 824
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            250                 255                 260
ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                      855
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        265
```

<210> 10

<211> 269

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP-TMP-Fc

<400> 10

```
Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
        35                  40                  45
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
    50                  55                  60
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
65                  70                  75                  80
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
                85                  90                  95
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
            100                 105                 110
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
        115                 120                 125
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
    130                 135                 140
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
145                 150                 155                 160
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                165                 170                 175
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
            180                 185                 190
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
        195                 200                 205
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
    210                 215                 220
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
225                 230                 235                 240
```

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
245 250 255
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265

<210> 11

<211> 789

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP-Fc

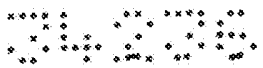
<220>

<221> CDS

<222> (39) 1779)

<400> 11

tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg atc gaa ggt ccg act 56
Met Ile Glu Gly Pro Thr
1 5
ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa 104
Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys
10 15 20
act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg 152
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
25 30 35
tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc 200
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
40 45 50
cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac 248
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp



```
 55                  60                  65                  70
cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat 296
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
                 75                  80                  85
gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg 344
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
             90                  95                 100
gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag 392
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
        105                 110                 115
tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa 440
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
    120                 125                 130
acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc 488
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
135                 140                 145                 150
ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc 536
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
                155                 160                 165
tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag 584
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
            170                 175                 180
agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg 632
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
        185                 190                 195
gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag 680
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
    200                 205                 210
agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag 728
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
215                 220                 225                 230
gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt 776
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
                235                 240                 245
aaa taatggatcc                                                  789
Lys
```

<210> 12

<211> 247

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP-Fc

<400> 12

```
Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            20                  25                  30
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        35                  40                  45
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    50                  55                  60
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
65                  70                  75                  80
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                85                  90                  95
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            100                 105                 110
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        115                 120                 125
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    130                 135                 140
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
145                 150                 155                 160
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                165                 170                 175
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            180                 185                 190
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
```

```
        195                 200                 205
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
    210                 215                 220
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
225                 230                 235                 240
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                245
```

<210> 13

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP

<400> 13

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
  1               5                  10
```

<210> 14

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMp-TMP

<400> 14

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
            20                  25                  30
Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 15

<211> 812

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)..(797)

<400> 15

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
                                           Met Asp Lys Thr His Thr
                                             1               5
tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20
ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35
```

```
gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
     40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                 75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
             90                  95                 100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115

aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca 440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga 728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg 776
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp
```

235 240 245

gtt tgc aaa ccg cag ggt ggt taatctcgtg gatcc 812
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
250

<210> 16

<211> 253

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223>-A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP

<400> 16

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

```
Gla Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asa Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
225                 230                 235                 240
Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
                245                 250
```

<210> 17

<211> 807

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc

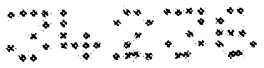
<220>

<221> CDS

<222> (39) .. (797)

<400> 17

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gga ggt act tac tct 56
                                          Met Gly Gly Thr Tyr Ser
                                           1               5
tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg 104
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
            10                  15                  20
```



```
gga ggc ggg ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct 152
Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
          25                  30                  35

gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 200
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      40                  45                  50

gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 248
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
  55                  60                  65                  70

gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 296
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
                  75                  80                  85

ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac 344
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
              90                  95                 100

aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac 392
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
         105                 110                 115

tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc 440
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
     120                 125                 130

cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga 488
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
135                 140                 145                 150

gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag 536
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
                 155                 160                 165

aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac 584
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
             170                 175                 180

atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag 632
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
         185                 190                 195

acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 680
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
     200                 205                 210

aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 728
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
```

```
215                 220                 225                 230
tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 776
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                235                 240                 245
ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                      807
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
            250
```

<210> 18

<211> 253

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SMP-Fc

<400> 18

```
Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
  1               5                  10                  15
Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
             20                  25                  30
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
         35                  40                  45
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
     50                  55                  60
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 65                  70                  75                  80
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                 85                  90                  95
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            100                 105                 110
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
        115                 120                 125
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
```

```
    130                 135                 140
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
145                 150                 155                 160

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
                165                 170                 175
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
            180                 185                 190
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
        195                 200                 205
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
    210                 215                 220
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
225                 230                 235                 240
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                245                 250
```

<210> 19

<211> 881

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: EMP-EMP-Fc

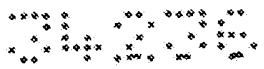
<220>

<221> CDS

<222> (41) . . (871)

<400> 19

```
tctagatttg agttttaact tttagaagga ggaataaaat atg gga ggt act tac 55
                                                Met Gly Gly Thr Tyr
```



```
                                                                1               5
tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc 103
Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
                    10                  15                  20
ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc tgt cat ttt ggc ccg ctg acc 151
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
                25                  30                  35
tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg gga ggc ggg ggg gac aaa act 199
Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr
            40                  45                  50
cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca 247
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
        55                  60                  65
gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg 295
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
    70                  75                  80                  85
acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct 343
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
                90                  95                  100
gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc 391
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
            105                 110                 115
aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc 439
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
        120                 125                 130
agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac 487
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
    135                 140                 145
aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc 535
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
150                 155                 160                 165
atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg 583
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
                170                 175                 180
ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc 631
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
            185                 190                 195
```

ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc 679
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
200 205 210

aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac 727
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
215 220 230

tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc 775
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
230 235 240 245

agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct 823
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
250 255 260

ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa 871
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
265 270 275

taatggatcc 881

<210> 20

<211> 277

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP•Fc

<400> 20

Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10 15

Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
20 25 30

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
50 55 60

```
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 65                  70                  75                  80

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
                 85                  90                  95
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
            100                 105                 110
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
        115                 120                 125
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
    130                 135                 140
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
145                 150                 155                 160
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
                165                 170                 175
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
            180                 185                 190
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
        195                 200                 205
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
    210                 215                 220
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
225                 230                 235                 240
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
                245                 250                 255
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
            260                 265                 270
Leu Ser Pro Gly Lys
        275
```

<210> 21

<211> 884

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMp-EMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)..1869)

<400> 21

```
tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56
                                          Met Asp Lys Thr His Thr
                                           1               5

tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc 104
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
            10                  15                  20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        25                  30                  35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    40                  45                  50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 248
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
55                  60                  65                  70

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
                75                  80                  85

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc 344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            90                  95                  100

aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc 392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        105                 110                 115
```

```
aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg cct cca 440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    120                 125                 130

tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc 488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
135                 140                 145                 150

aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg 536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                155                 160                 165

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
            170                 175                 180

ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        185                 190                 195

cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    200                 205                 210

aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga 728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
215                 220                 225                 230

ggt ggt ggc gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg 776
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp
                235                 240                 245

gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc 824
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
            250                 255                 260

tgt cat ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt      869
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
        265                 270                 275

taatctcgag gatcc                                                884
```

<210> 22

<211> 277

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP-EMP

<400> 22

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
    210                 215                 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
225                 230                 235                 240
```

Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
260 265 270

Lys Pro Gln Gly Gly
275

<210> 23

<211> 1545

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:pAMG216

<400> 23

cgtaacgtat gcatggtctc cccatgcgag agtagggaac tgccaggcat caaataaaac 60
gaaaggctca gtcgaaagac tgggcctttc gttttatctg ttgtttgtcg gtgaacgctc 120
tcctgagtag gacaaatccg ccgggagcgg atttgaacgt tgcgaagcaa cggcccggag 180
ggtggcgggc aggacgcccg ccataaactg ccaggcatca aattaagcag aaggccatcc 240
tgacggatgg cctttttgcg tttctacaaa ctcttttgtt tatttttcta aatacattca 300
aatatggacg tcgtacttaa ctttaaaagt atgggcaatc aattgctcct gttaaaattg 360
ctttagaaat actttggcag cggtttgttg tattgagttt catttgcgca ttggttaaat 420
ggaaagtgac cgtgcgctta ctacagccta atatttttga aatatcccaa gagctttttc 480
cttcgcatgc ccacgctaaa cattcttttt ctcttttggt taaatcgttg tttgatttat 540
tatttgctat atttatttct cgataattat caactagaga aggaacaatt aatggtatgt 600
tcatacacgc atgtaaaaat aaactatcta tatagttgtc tttctctgaa tgtgcaaaac 660
taagcattcc gaagccatta ttagcagtat gaatagggaa actaaaccca gtgataagac 720
ctgatgattt cgcttcttta attacatttg gagatttttt atttacagca ttgttttcaa 780
atatattcca atttaatcggt gaatgattgg agttagaata atctactata ggatcatatt 840
ttattaaatt agcgtcatca taatattgcc tccatttttt agggtaatta tccagaattg 900
aaatatcaga tttaaccata gaatgaggat aaatgatcgc gagtaaataa tattcacaat 960
gtaccatttt agtcatatca gataagcatt gattaatatc attattgctt ctacaggctt1020

```
taattttatt aattattctg taagtgtcgt cggcatttat gtctttcata ccca ctctt1080
tatccttacc tattgtttgt cgcaagtttt gcgtgttata tatcattaaa acggtaatag1140
attgacattt gattctaata aattggattt ttgtcacact attatatcgc ttgaaataca1200
attgtttaac ataagtacct gtaggatcgt acaggtttac gcaagaaaat ggtttgttat1260
agtcgattaa tcgatttgat tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacatat1320
ggttaacgcg ttggaattcg agctcactag tgtcgacctg cagggtacca tggaagctta1380
ctcgaggatc cgcggaaaga agaagaagaa gaagaaagcc cgaaaggaag ctgagttggc1440
tgctgccacc gctgagcaat aactagcata accccttggg gcctctaaac gggtcttgag1500
gggttttttg ctgaaaggag gaacccgtct tcacgctctt cacgc                1545
```

<210> 24

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 24

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala
 1               5                  10
```

<210> 25

<211> 14

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PC203506

<400> 25

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
 1               5                  10
```

<210> 26

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 15-ös pozícióban Xaa= 1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 26

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
 1               5                  10                  15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25
```

<210> 27

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 15-ös pozícióban Xaa= 1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 27

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala Xaa Ile
 1               5                  10                  15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala
            20                  25
```

<210> 28

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 9-es pozícióban diszulfid-híd a 24-es csoporttal

<220>

<223> A 24-es pozícióban diszulfid-híd a 9-es csoporttal

<400> 28

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
```

```
 1               5                  10                  15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25
```

<210> 29

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MII~TIC PEPTID

<220>

<223> A 16-os pozícióban brómacetil csoport kapcsolódik az oldallánchoz

<400> 29

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Lys
 1               5                  10                  15
Xaa Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 30

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 16-os pozícióban polietilénglikol csoport kapcsolódik az oldalláncboz

<400> 30

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Lys
 1               5                  10                  15
Xaa Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 31

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 9-es pozícióban diszulfid-kötés egy másik, azonos szekvencia 9-es csoportjával

<400> 31

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
 1               5                  10                  15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25
```

<210> 32

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> At position 24 disulfide bond to residue 9 of a separate identical sequence

<400> 32

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
 1               5                  10                  15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25
```

<210> 33

<211> 9

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 33

```
Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu
 1               5
```

<210> 34

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 34

Thr Leu Arg Glu Trp Leu
1 5

<210> 35

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUMPEPTIDB

<400> 35

Gly Arg Val Arg Asp Gln Val Ala Gly Trp
1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 36

```
Gly Arg Val Lys Asp Gln Ile Ala Gln Leu
 1               5                  10
```

<210> 37

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 37

```
Gly Val Arg Asp Gln Val Ser Trp Ala Leu
 1               5                  10
```

<210> 38

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 38

```
Glu Ser Val Arg Glu Gln Val Met Lys Tyr
 1               5                  10
```

<210> 39

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 39

```
Ser Val Arg Ser Gln Ile Ser Ala Ser Leu
 1               5                  10
```

<210> 40

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 40

```
Gly Val Arg Glu Thr Val Tyr Arg His Met
 1               5                  10
```

<210> 41

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 41

```
Gly Val Arg Glu Val Ile Val Met His Met Leu
 1               5                  10
```

<210> 42

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 42

```
Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Trp Ala Ala Leu
  1               5                  10
```

<210> 43

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 43

```
Ala Gly Val Arg Asp Gln Ile Leu Ile Trp Leu
  1               5                  10
```

<210> 44

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 44

```
Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Met Leu Ser Leu
 1               5                  10
```

<210> 45

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 45

```
Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu
 1               5                  10
```

<210> 46

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 46

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Gln Gly Cys
1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 47

Cys Thr Leu Gln Glu Phe Leu Glu Gly Cys
1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 48

Cys Thr Arg Thr Glu Trp Leu His Gly Cys
1 5 10

<210> 49

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 49

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys
1 5 10

<210> 50

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 50

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Val Phe Ala Gly Leu Cys
1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 51

```
Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ile Leu Leu Gly Met Cys
 1               5                  10
```

<210> 52

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 52

```
Cys Thr Leu Ala Glu Phe Leu Ala Ser Gly Val Glu Gln Cys
 1               5                  10
```

<210> 53

34.236

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 53

Cys Ser Leu Gln Glu Phe Leu Ser His Gly Gly Tyr Val Cys
1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 54

Cys Thr Leu Arg Glu Phe Leu Asp Pro Thr Thr Ala Val Cys
1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 55

```
Cys Thr Leu Lys Glu Trp Leu Val Ser His Glu Val Trp Cys
 1               5                  10
```

<210> 56

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 56

```
Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
 1               5                  10
```

<210> 57

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

214.236

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 57

```
Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Cys
 1               5                  10
```

<210> 58

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 58

```
Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
 1               5                  10
```

<210> 59

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 59

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 60

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 60

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 61

<211> 10

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 61

Arg Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Met

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 62

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 63

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 63

Glu Arg Gly Pro Phe Trp Ala Lys Ala Cys
1 5 10

<210> 64

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 64

```
Arg Glu Gly Pro Arg Cys Val Met Trp Met
 1               5                  10
```

<210> 65

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 65

```
Cys Gly Thr Glu Gly Pro Thr Leu Ser Thr Trp Leu Asp Cys
 1               5                  10
```

<210> 66

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 66

```
Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys
 1               5                  10
```

<210> 67

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 67

```
Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys
 1               5                  10
```

<210> 68

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 68

```
Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys
 1               5                  10
```

<210> 69

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 69

```
Cys Arg Ala Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Thr Leu Cys
 1               5                  10
```

<210> 70

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 70

```
Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
 1               5                  10
```

<210> 71

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 71

```
Cys Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Cys
 1               5                  10
```

<210> 72

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 72

Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Cys
1 5 10

<210> 73

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 73

Cys Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 74

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 74

```
Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
 1               5                  10                  15
```

<210> 75

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 75

```
Gly Gly Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys Gly Gly
 1               5                  10                  15
```

<210> 76

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 76

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

<210> 77

<211> 19

<2I2> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 77

Gly Asn Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Glu Gly Arg Arg
1 5 10 15
Pro Lys Asn

<210> 78

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 78

Leu Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu His Gly Asn Gly
1 5 10 15
Arg Asp Thr

<210> 79

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 79

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

<210> 80

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 80

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

<210> 81

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 81

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

<210> 82

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 82

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

<210> 83

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 83

```
Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
 1               5                  10
```

<210> 84

<211> 28

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 84

```
Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Tyr Xaa
 1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Txp Xaa Cys Xaa Pro
            20                  25
```

<210> 85

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 15-ös pozícióban Xaa= 1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 85

```
Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Xaa Tyr
```

1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro

20 25

<210> 86

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-mimetikus peptid

<220>

<223> A 15-ös pozíció epszilon aminocsoporton keresztül kapcsolódik a lizil-csoporthoz, ami egy másik, azonos szekvenciához kapcsolódik a másik szekvencia alfa-aminján keresztül

<400> 86

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro

1 5 10

<210> 87

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 87

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly
20

<210> 88

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 88

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Leu Gly Gly
20

<210> 89

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 89

```
Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
  1               5                  10                  15
Pro Leu Gly Gly
             20
```

<210> 90

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 90

```
Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
  1               5                  10                  15
Pro Gly Gly Gly
             20
```

<210> 91

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 91

```
Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
 1               5                  10                  15
Tyr Lys Gly Gly
            20
```

<210> 92

<211> 40

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 92

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10                  15
Pro Gln Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
            20                  25                  30
Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
        35                  40
```

<210> 93

<211> 41

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 21-es pozícióban Xaa=1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 93

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10                  15
Pro Gln Gly Gly Xaa Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu
            20                  25                  30
Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
        35                  40
```

<210> 94

<211> 23

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 94

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lye
20

<210> 95

<211> 46

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 95

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
20 25 30
Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
35 40 45

<210> 96

<211> 47

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 24-es pozícióban Xaa=1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 96

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10                  15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys Xaa Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
            20                  25                  30

Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
        35                  40                  45
```

<210> 97

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 22-es pozíció epszilon aminocsoporton keresztül kapcsolódik a lizil-csoporthoz, ami egy másik, azonos szekvenciához kapcsolódik a másik szekvencia alfa-aminján keresztül

<400> 97

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser
20

<210> 98

<211> 23

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 23-as pozícióban biotin kapcsolódik az oldallánchoz egy linkeren keresztül

<400> 98

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
20

<210> 99

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:G-CSF MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es pozícióban diszulfid-kötés kapcsolódik egy másik, azonos szekvenciához

<400> 99

Glu Glu Asp Cys Lys
1 5

<210> 100

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:G-CSF MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése izoszterikus etilén térkitöltő, egy külön, azonos szekvenciához

<400> 100

Glu Glu Asp Xaa Lys
1 5

<210> 101

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:G-CSF MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése egy prioglutaminsav csoport

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése izoterikus etilén térkitöltő, egy külön, azonos szekvenciához

<400> 101

```
Xaa Glu Asp Xaa Lys
 1               5
```

<210> 102

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése pikolinsav

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése izoterikus etilén térkitöltő, egy külön, azonos szekvenciához

<400> 102

Xaa Ser Asp Xaa Lya
1 5

<210> 103

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa=1-10 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 103

Glu Glu Asp Cys Lys Xaa Glu Glu Asp Cys Lya

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa=1-20 aminosavból álló linker szekvencia

<400> 104

Glu Glu Asp Xaa Lys Xaa Glu Glu Asp Xaa Lys
1 5 10

<210> 105

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTIVIRÁLIS (HBV) PEPTID

<400> 105

Leu Leu Gly Arg Met Lys
1 5

<210> 106

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 106

Tyr Cys Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 107

Tyr Cys Phe Thr Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 108

Tyr Cys Phe Thr Arg Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 109

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 109

Phe Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 110

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 110

Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 111

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 111

Phe Cys Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 112

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 112

Phe Cys Asn Ser Glu Asn Arg Cys Tyr
1 5

<210> 113

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 113

Phe Cys Asn Ser Val Glu Asn Arg Cys Tyr
1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 114

Tyr Cys Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Cys Phe
1 5 10

<210> 115

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 115

Phe Cys Val Ser Asn Asp Arg Cys Tyr
1 5

<210> 116

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 116

Tyr Cys Arg Lys Glu Leu Gly Gla Val Cys Tyr
1 5 10

<210> 117

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 117

Tyr Cys Lys Gla Pro Gly Gln Cys Tyr
1 5

<210> 118

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA

<400> 118

Tyr Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA

<400> 119

Phe Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
1 5

<210> 120

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TNF-ANTAGONISTA

<400> 120

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Leu Cys Tyr
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA

<400> 121

Tyr Cys Glu Leu Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
1 5 10

<210> 122

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA

<400> 122

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Tyr Cys Tyr
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA

<400> 123

```
Tyr Cys Trp Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
 1               5
```

<210> 124

<211> 37

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 124

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa
 1               5                  10                  15
Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35
```

<210> 125

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:CTLA4-MIMETIKUS PEPTID

<400> 125

Gly Phe Val Cys Ser Gly Ile Phe Ala Val Gly Val Gly Arg Cys
1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:CTLA4-MIMETIKUS PEPTID

<400> 126

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

<210> 127

<211> 27

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C38 ANTAGONISTA

<400> 127

```
Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr Ala Gly His
 1               5                  10                  15
Met Ala Asn Leu Thr Ser His Ala Ser Ala Ile
            20                  25
```

<210> 128

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C3B ANTAGONISTA PEPTID

<400> 128

```
Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr
 1               5                  10
```

<210> 129

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C38 ANTAGONISTA PEPTID

<400> I29

```
Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Ala Cys
 1               5                  10
```

<210> 130

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 130

```
Thr Phe Ser Asp Leu Trp
 1               5
```

<210> 131

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM

ANTAGONISTA PEPTID

<400> 131

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 132

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MDM/HDM

ANTAGONISTA PEPTID

<400> 132

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 133

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

31.239

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM

ANTAGONISTA PEPTID

<400> 133

```
Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
  1               5                  10
```

<210> 134

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM

ANTAGONISTA PEPTID

<400> 134

```
Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
  1               5                  10
```

<210> 135

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FIDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 135

```
Met Pro Arg Phe Met Asp Tyr Trp Glu Gly Leu Asn
 1               5                  10
```

<210> 136

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C3B ANTAGONISTA

<400> 136

```
Val Gln Asn Phe Ile Asp Tyr Trp Thr Gln Gln Phe
 1               5                  10
```

<210> 137

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 137

Thr Gly Pro Ala Phe Thr His Tyr Trp Ala Thr Phe
1 5 10

<210> 138

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 138

Ile Asp Arg Ala Pro Thr Phe Arg Asp His Trp Phe Ala Leu Val
1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 139

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

<210> 140

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 140

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

<210> 141

<211> 15

31.236

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 141

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Lys Leu Ser Ala Gly Ala His
1 5 10 15

<210> 142

<211> 10

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 142

Pro Xaa Phe Xaa Asp Tyr Trp Xaa Xaa Leu
1 5 10

<210> 143

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 143

```
Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
 1               5                  10
```

<210> 144

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 144

```
Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
 1               5                  10
```

<210> 145

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 145

```
Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
  1               5                  10
```

<210> 146

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 146

```
Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
  1               5                  10
```

<210> 147

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

34.036

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 147

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 148

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 148

Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn
1 5 10

<210> 149

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 149

Asp Tyr Thr Trp Phe Glu Leu Trp Asp Met Met Gln
1 5 10

<210> 150

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 150

Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys
1 5 10

<210> 151

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/FmM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 151

Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser
1 5 10

<210> 152

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 152

Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser
1 5 10

<210> 153

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 153

Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn
1 5 10

<210> 154

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MDM/HDM ANTAGONISTA PEPTID

<400> 154

```
His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn
 1               5                  10
```

<210> 155

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 155

```
His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr
 1               5                  10
```

<210> 156

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 156

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys
1 5 10

<210> 157

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN

<400> 157

Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu
1 5 10 15
Ser Gln

<210> 158

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN

<400> 158

His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro
1 5 10

<210> 159

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 159

Lys Lys Glu Asp Trp Leu Ala Leu Trp Arg Ile Met Ser Val
1 5 10

<210> 160

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN

<400> 160

Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys

1 5 10

<210> 161

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN

<400> 161

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 162

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN

<400> 162

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 163

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 163

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 164

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 164

Ser Cys Val Lys Trp Gly Lys Lys Glu Phe Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 165

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN

<400> 165

```
Ser Cys Trp Lys Tyr Trp Gly Lys Glu Cys Gly Ser
  1               5                  10
```

<210> 166

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN

ANTAGONISTA PEPTID

<400> 166

```
Ser Cys Tyr Glu Trp Gly Lys Leu Arg Trp Cys Gly Ser
  1               5                  10
```

<210> 167

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 167

Ser Cys Leu Arg Trp Gly Lys Trp Ser Asn Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 168

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 169

Ser Cys Trp Arg Trp Gly Lys Tyr Gln Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 169

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 169

```
Ser Cys Val Ser Trp Gly Ala Leu Lys Leu Cys Gly Ser
 1               5                  10
```

<210> 170

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 170

```
Ser Cys Ile Arg Trp Gly Gln Asn Thr Phe Cys Gly Ser
 1               5                  10
```

<210> 171

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 171

Ser Cys Trp Gln Trp Gly Asn Leu Lys Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 172

<211> 13

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 172

Ser Cys Val Arg Trp Gly Gln Leu Ser Ile Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 173

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 173

Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr
1 5 10 15
Thr Met Leu Ala Lys
20

<210> 174

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN

<400> 174

Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg Phe
1 5 10 15
Lys Lys

<210> 175

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN

<400> 175

214226

Arg Lys Trp Gln Lys Thr Gly His Ala Val Arg Ala Ile Gly Arg Leu
1 5 10 15
Ser Ser

<210> 176

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 176

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
1 5 10

<210> 177

<211> 18

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 177

Lys Ile Trp Ser Ile Leu Ala Pro Leu Gly Thr Thr Leu Val Lys Leu

1 5 10 15

Val Ala

<210> 178

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 178

Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu

1 5 10

<210> 179

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 179

Leu Lys Trp Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Lys

1 5 10 15

Leu Leu

<210> 180

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 180

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys Thr Leu Ser His Phe Ser
1 5 10 15
Val

<210> 181

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 181

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

Ser

<210> 182

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONIST PEPTID

<400> 182

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

<210> 183

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223>A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 183

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

KIADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

Asn

PC205506

<210> 184

<211> 10

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: KALMODULIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 184

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 185

<211> 27

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN-KÖTŐ PEPTID <400> 185

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser
1 5 10 15
Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

<210> 186

<211> 27

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 186

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

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

<210> 187

<211> 30

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCOLIN KÖTŐ PEPTID

<400> 187

```
Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala
 1               5                  10                  15
Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg
            20                  25                  30
```

<210> 188

<211> 30

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN KÖTŐ PEPTID

<400> 188

```
Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala
 1               5                  10                  15
Ala Met Leu Gly Leu Leu Ser Thr Ile His Ser Ser Ser Arg
            20                  25                  30
```

<210> 189

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN KÖTŐ PEPTID

<400> 189

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

<210> 190

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN KÖTŐ PEPTID

<400> 190

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala
1 5 10 15
Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg
20 25 30

<210> 191

<211> 18

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN KÖTŐ PEPTID

<400> 191

Asp Val Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu Cys Ala Arg Arg Val Ser
1 5 10 15
Glu Lys

<210> 192

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C4BP-KÖTŐ PEPTID

<400> 192

Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile
1 5 10 15
Asp Tyr Asn Asn Val Ser
20

<210> 193

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C4BP-KÖTŐ PEPTID

<400> 193

```
Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala
  1               5                  10                  15
Glu Gly Trp His Val Asn
             20
```

<210> 194

<211> 34

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C4BP-KÖTŐ PEPTID

<400> 194

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

<210> 195

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:C4BP-KÖTŐ PEPTID

<400> 195

Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser
1 5 10

<210> 196

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 196

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr
1 5 10 15
Thr

<210> 197

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 197

Ala Glu His Thr Tyr Ser Ser Leu Trp Asp Thr Tyr Ser Pro Leu Ala
1 5 10 15
Phe

<210> 198

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VINCULIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 198

Ala Glu Leu Asp Leu Trp Met Arg His Tyr Pro Leu Ser Phe Ser Asn
1 5 10 15
Arg

<210> 199

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 199

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

<210> 200

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 200

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

<210> 201

<211> 17

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 201

Ala Glu Pro Ala Leu Leu Asn Trp Ser Phe Phe Phe Asn Pro Gly Leu
1 5 10 15
His

<210> 202

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 202

Ala Glu Trp Ser Phe Tyr Asn Leu His Leu Pro Glu Pro Gln Thr Ile
1 5 10 15
Phe

<210> 203

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 203

Ala Glu Pro Leu Asp Leu Trp Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Leu Ala
1 5 10 15
Met

<210> 204

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 204

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

<210> 205

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 205

Ala Glu Ile Ser Phe Ser Glu Leu Met Trp Leu Arg Ser Thr Pro Ala
1 5 10 15
Phe

<210> 206

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 206

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

<210> 207

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 207

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

<210> 208

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 208

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

<210> 209

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:URR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 209

Ala Glu Thr Leu Phe Met Asp Leu Trp His Asp Lys His Ile Leu Leu
1 5 10 15
Thr

<210> 210

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 210

Ala Glu Ile Leu Asn Phe Pro Leu Trp His Glu Pro Leu Trp Ser Thr
1 5 10 15
Glu

<210> 211

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 211

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

<210> 212

<211> 9

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése V, L, I, E, P, G, Y, M, T, vagy D

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése Y, W vagy F

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése E, F, V, W vagy Y

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése P vagy azetidin

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<220>

<223> A 6-as pozícióban Xaa jelentése M, F, V,. R, Q, K, T, S, D, L, I vagy E

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése E, L. W, V, H, Z, G, A, D, L. Y, N, Q vagy P

<400> 212

```
Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
 1               5
```

<210> 213

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 213

```
Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 214

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 214

```
Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
  1               5                  10                  15
Gly Leu
```

<210> 215

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 215

```
Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 216

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 216

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 217

<211> 21

<2I2> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 217

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 218

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<200> 218

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 219

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 219

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 220

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 220

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
1 5 10

<210> 221

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 221

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 222

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban opcionálisan acetilezve az N-terminálison

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 222

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 223

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 223

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Pro Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 224

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:iL-1 ANTAGONI3T PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 224

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 225

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 226

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 226

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 227

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 227

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 228

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban opcionálisan acetilezve az N-terminálison

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 228

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 229

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6os pozícióban a termékek= „MeGly"

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 229

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Glo Xaa Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése MeGly

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidín

<400> 230

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 231

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 231

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 232

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 233

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése pipekolinsav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 234

Phe Glu Trp Thr Xaa Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 235

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése pipekolinsav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 235

```
Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 236

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> <223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése Aib

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 236

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 237

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése MeGly

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin

<400> 237

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 238

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 239

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
1 5 10

<210> 240

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 240

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 241

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban opcionálisan acetilezve az N-terminálison

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 241

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 242

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 8-as po Xaa jelentése foszfotirozil csoport

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 242

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 243

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 243

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 244

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 244

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 245

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 245

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 246

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 246

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 247

<211> 11

<2I2> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban acetilezve az N-terminálison

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 247

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 248

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban D aminosav

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 248

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 249

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése szarkozin csoport

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 249

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 250

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 250

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 251

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 251

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 252

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 252

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10

<210> 253

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<a23> A 6-os pozícióban D aminosav

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 253

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 254

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése pipekolinsav csoport

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 254

```
Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 255

<211> 11

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése pipekolinsav

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 255

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 256

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONZST PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa=MeGly

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 256

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 257

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 257

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 258

<211> 11

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es csoportban Xaa jelentése 1-naftilalanin csoport

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 258

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 259

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 260

<211> 11

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 260

```
Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
  1               5                  10
```

<210> 261

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban D aminosav

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 261

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 262

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban D aminosav

<220>

<223> A10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban aminocsoportot adunk a C-terminálishoz

<400> 262

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 263

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223>A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 263

Thr Lys Pro Arg
1

<210> 264

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 264

Arg Lys Ser Ser Lys

1 5

<210> 265

<211> 5

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 265

Arg Lys Gln Asp Lys
1 5

<210> 266

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 266

Asn Arg Lys Gln Asp Lys
1 5

<210> 267

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 267

Arg Lys Gln Asp Lys Arg
1 5

<210> 268

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 268

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe
1 5

<210> 269

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 269

Val Thr Lys Phe Tyr Phe
1 5

<210> 270

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 270

Val Thr Lys Phe Tyr
1 5

<210> 271

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 271

Val Thr Asp Phe Tyr
1 5

<210> 272

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 272

Ser Gly Ser Gly Val Leu Lys Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro Val Thr
1 5 10 15
Arg

<210> 273

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 273

```
Arg Trp Leu Ser Ser Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg
  1               5                  10                  15
Thr
```

<210> 274

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 274

```
Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Leu Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
  1               5                  10                  15
Pro Met Ser Ser
            20
```

<210> 275

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 275

```
Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Arg Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
  1               5                  10                  15
Pro Met Ser Ser
             20
```

<210> 276

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 276

```
Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Thr Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
  1               5                  10                  15
Trp Ser Met Ala
             20
```

<210> 277

<211> 20

<212> Fehérje

<2I3> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 277

```
Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Arg Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
  1               5                  10                  15
Trp Ser Met Ala
             20
```

<210> 278

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MCA/MCP PROTEÁZ INHIBITOR PEPTID

<400> 278

```
Gly Ser Gly Ser Ser Ser Met Arg Met Val Pro Thr Ile Pro Gly Ser
  1               5                  10                  15
Ala Lys His Gly
             20
```

<210> 279

<211> 6

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTI-HBV PEPTID

<400> 279

```
Leu Leu Gly Arg Met Lys
 1               5
```

<210> 280

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTI-HBV PEPTID

<400> 280

```
Ala Leu Leu Gly Arg Met Lys Gly
 1               5
```

<210> 281

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: ANTI-HBV PEPTID
<400> 281

Leu Asp Pro Ala Phe Arg
1 5

<210> 282

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 282

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 283

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 283

```
Arg Glu Leu Pro Pro Leu Pro
  1               5
```

<210> 284

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MSH3 ANTAGONISTA

<400> 284

```
Ser Pro Leu Pro Pro Leu Pro
  1               5
```

<210> 285

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 285

Gly Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 286

<211> 7

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 286

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 287

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ÁRBOCSEJT ANTAGONISTÁK/ÁRBOCSEJT PROTEÁZ INHIBÍTOR

<400> 287

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 288

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTa

<400> 288

Arg Arg Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

<210> 289

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTa

<400> 289

Arg Gln Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

<210> 290

<211> 7

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 290

Arg Pro Leu Pro Ser Arg Pro
1 5

<210> 291

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:3H3 ANTAGONIST

<400> 291

Arg Pro Leu Pro Thr Arg Pro
1 5

<210> 292

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 292

Ser Arg Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 293

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 293

Arg Ala Leu Pro Ser Pro Pro
1 5

<210> 294

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 294

Arg Arg Leu Pro Arg Thr Pro
1 5

<210> 295

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 295

Arg Pro Val Pro Pro Ile Thr
1 5

<210> 296

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 296

Ile Leu Ala Pro Pro Val Pro
1 5

<210> 297

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 297

Arg Pro Leu Pro Met Leu Pro
1 5

<210> 298

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 298

Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro
1 5

<210> 299

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONIST

<400> 299

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
1 5

<210> 300

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 300

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
1 5

<210> 301

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 301

Arg Pro Leu Pro Met Ile Pro
1 5

<210> 302

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:3H3 ANTAGONISTA

<400> 302

Arg Pro Leu Pro Leu Ile Pro
1 5

<210> 303

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 303

Arg Pro Leu Pro Pro Thr Pro

34.236

1 5

<210> 304

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 304

Arg Ser Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

<210> 305

<211> 7

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 305

Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro
1 5

<210> 306

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 306

Arg Gln Leu Pro Ile Pro Pro
1 5

<210> 307

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 307

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 308

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 308

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 309

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223>A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 309

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 310

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 310

34 238

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 311

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro
1 5 10

<210> 312

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGONISTA

<400> 312

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
1 5 10

<210> 313

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 313

```
Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Val Pro Xaa Xaa
 1               5                  10
```

<210> 314

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 314

```
Leu Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Xaa Pro
 1               5                  10
```

<210> 315

<211> 10

SH-236

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<400> 315

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
1 5 10

<210> 316

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése aromás aminosav

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<400> 316

Pro Pro Xaa Xaa Tyr Pro Pro Pro Xaa Pro
1 5 10

<210> 317

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése bázikus aminosav

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<400> 317

Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Lys Pro Xaa Trp Leu
1 5 10

<210> 318

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése bázikus aminosav

<400> 318

```
Arg Pro Xaa Xaa Pro Xaa Arg Xaa Ser Xaa Pro
 1               5                  10
```

<210> 319

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: :SH3 ANTAGONISTA

<400> 319

```
Pro Pro Val Pro Pro Arg Pro Xaa Xaa Thr Leu
 1               5                  10
```

<210> 320

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<220>

<223> Az 1-es, 3-as, 6-os pozícióban Xaa jelentése alifás aminosav

<400> 320

Xaa Pro Xaa Leu Pro Xaa Lys
1 5

<210> 321

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: SH3 ANTAGOI~IIST

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése bázikus aminosav

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése aromás aminosav

<400> 321

Xaa Xaa Asp Xaa Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
1 5 10

<210> 322

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: VÉRLEMEZKE AGGREGÁCIÓ INHIBÍTOR

<400> 322

```
Cys Xaa Xaa Arg Gly Asp Cys
 1               5
```

<210> 323

<211>

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SRC ANTAGONISTA

<400> 323

```
Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
 1               5
```

<210> 324

<211> 6

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SRC ANTAGONISTA

<400> 324

```
Pro Pro Val Pro Pro Arg
  1               5
```

<210> 325

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:RÁKELLENES PEPTID

<400> 325

```
Xaa Phe Xaa Asp Xaa Trp Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
  1               5                  10
```

<210> 326

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-METIKUS PEPTID

<400> 326

Lys Ala Cys Arg Arg Leu Phe Gly Pro Val Asp Ser Glu Gln Leu Ser
1 5 10 15
Arg Asp Cys Asp
20

<210> 327

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-MIMETIKUS PEPTID

<400> 327

Arg Glu Arg Trp Asn Phe Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly
1 5 10 15
Asp Phe Ala Trp
20

<210> 328

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-MIMETIKUS PEPTID

<400> 328

```
Lys Arg Arg Gln Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
 1               5                  10                  15
Leu Ile Phe Ser
            20
```

<210> 329

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SH3 ANTAGONISTA

<400> 329

```
Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser
 1               5                  10                  15
Lys Arg Lys Pro
            20
```

<210> 330

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-MIMETIKUS PEPTID

<400> 330

```
Arg Arg Leu Ile Phe
  1               5
```

<210> 331

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-MIMETIKUS PEPTID

<400> 331

```
Lys Arg Arg Gln Thr Ser Ala Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
  1               5                  10                  15
Leu Ile Phe Ser Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met
             20                  25                  30
Lys Trp Lys Lys
         35
```

<210> 332

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PC203506

<211> 24

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:p16-MIMETIKUS PEPTID

<400> 332

```
Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln
 1               5                  10                  15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
            20
```

<210> 333

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:POLIGLICINE LINKER

<400> 333

```
Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly
 1               5
```

<210> 334

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:POLIGLICIN LINKER

<400> 334

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 335

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:POLIGLICIN LINKER

<400> 335

```
Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
  1               5
```

<210> 336

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:FC PCR PRIMER

<400> 336

```
Gly Pro Asn Gly Gly
  1               5
```

<210> 337

<211> 42

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 337

```
Phe Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
 1               5                  10                  15
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
            20                  25                  30
Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35                  40
```

<210> 338

<211> 42

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 338

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
            20                  25                  30
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Phe
        35                  40
```

<210> 339

<211> 50

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 339

```
Phe Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro
 1               5                  10                  15
Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln
        35                  40                  45
Gly Gly
    50
```

<210> 340

<211> 50

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUM

<400> 340

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10                  15
Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
            20                  25                  30
```

Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Phe
50

<210> 341

<211> 28

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 341

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ile Glu
1 5 10 15
Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 342

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 342

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Ile
1 5 10 15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 343

<211> 30

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 343

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25 30

<210> 344

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 344

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

Gly	Ile	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Ala	Ala	Arg	Ala
		20					25					30		

<210> 345

<211> 32

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 345

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 346

<211> 33

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 346

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
            20                  25                  30
Ala
```

<210> 347

<211> 34

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 347

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala
            20                  25                  30
Arg Ala
```

<210> 348

<211> 35

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 348

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala
            20                  25                  30
```

Ala Arg Ala
35

<210> 349

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUM

<400> 349

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30
Ala Ala Arg Ala
35

<210> 350

<211> 37

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 350

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 351

<211> 38

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 351

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln
            20                  25                  30
Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 352

<211> 42

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 352

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
            20                  25                  30
Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35                  40
```

<210> 353

<211> 32

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 353

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Pro
 1               5                  10                  15
Asn Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
            20                  25                  30
```

<210> 354

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 354

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu
            20                  25                  30
Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 355

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 355

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu
```

20 25 30

Ala Ala Arg Ala

35

<210> 356

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 356

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Ala Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Ala Leu

20 25 30

Ala Ala Arg Ala

35

<210> 357

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 357

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30
Ala Ala Arg Ala
35

<210> 358

<211> 40

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 358

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Lys Asx Arg Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu
            20                  25                  30
Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35                  40
```

<210> 359

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 359

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
```

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30
Ala Ala Arg Ala
35

<210> 360

<211> 39

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 360

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Gly Lys Pro Glu Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
20 25 30
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35

<210> 361

<211> 39

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 361

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Cys Pro Glu Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
            20                  25                  30
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 362

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 362

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Asn Gly Ser Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
            20                  25                  30
Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 363

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO-mimetikus PEPTID

<400> 363

```
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
 1               5                  10                  15
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
            20                  25                  30
Ala Ala Arg Ala
        35
```

<210> 364

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP PCR PRIMER

<400> 364

```
aaaaaaggat cctcgagatt aagcacgagc agccagccac tgacgcagag tcggacc   57
```

<210> 365

<211> 39

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP PCR PRIMER

<400> 365

aaaggtggag gtggtggtat cgaaggtccg actctgcgt 39

<210> 366

<211> 42

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 366

cagtggctgg ctgctcgtgc ttaatctcga ggatcctttt tt 42

<210> 367

<211> 81

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 367

aaaggtggag gtggtggtat cgaaggtccg actctgcgtc agtggctggc tgctcgtgct 60
taatctcgag gatcctttt t 81

<210> 368

<211> 52

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 368

ttcgatacca ccacctccac ctttacccgg agacagggag aggctcttct gc 52

<210> 369

<211> 60

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP-TMP

<400> 369

aaaggtggag gtggtggtat cgaaggtccg actctgcgtc agtggctggc tgctcgtgct 60

<210> 370

<211> 48

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:FC PCR PRIMER

<400> 370

acctccacca ccagcacgag cagccagcca ctgacgcaga gtcggacc 48

<210> 371

<211> 66

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP-TMP OLIGONUKLEOTID

<400> 371

ggtggtggag gtggcggcgg aggtattgag ggcccaacca ttcgccaatg gcttgcagca 60
cgcgca 66

<210> 372

<211> 76

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP-TMP

OLIGONUKLEOTID

<400> 372

aaaaaaagga tcctcgagat tatgcgcgtg ctgcaagcca ttggcgaagg
gttgggccct 60 caatacctcc gccgcc
76

<210> 373

<211> 126

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF ALPHA PCR PRIMER

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(126)

<400> 373

```
aaa ggt gga ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg  48
Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
  1               5                  10                  15

gct gct cgt gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca  96
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
             20                  25                  30

acc ctt cgc caa tgg ctt gca gca cgc gca                         126
Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
         35                  40
```

<210> 374

<211> 42

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF ALPHA PCR PRIMER

<400> 374

```
Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
  1               5                  10                  15
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
             20                  25                  30
Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
         35                  40
```

<210> 375

<211> 39

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Pc-MMP INHIBITOR

<220>

<221> CDS

<222> (4) .. (732)

<400> 375

```
ttt ttt cat atg atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg                39
Phe His Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
  1               5                  10
```

<210> 376

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-MMP INHIBITOR

<400> 376

```
Phe His Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
 1               5                  10
```

<210> 377

<211> 48

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)..1753)

<400> 377

```
agc acg agc agc cag cca ctg acg cag agt cgg acc ttc gat cat atg  48
Thr Ser Ser Gln Pro Leu Thr Gln Ser Arg Thr Phe Asp His Met
 1               5                  10                  15
```

<210> 378

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR Fc

<400> 378

Thr Ser Sex Gln Pro Leu Thr Glo Ser Arg Thr Phe Asp His Met
1 5 10 15

<210> 379

<211> 45

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TMP-TMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 379

ctggctgctc gtgctggtgg aggcggtggg gacaaaactc acaca 45

<210> 380

<211> 51

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÔTŐ PEPTID

<400> 380

ctggctgctc gtgctggcgg tggtggcgga gggggtggca ttgagggccc a 51

<210> 381

<211> 54

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 381

aagccattgg cgaagggttg ggcctcaat gccacccct cgccaccac cgcc 54

<210> 382

<211> 54

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 382

acccttcgcc aatggcttgc agcacgcgca gggggaggcg gtggggacaa aact 54

<210> 383

<211> 27

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 383

```
ccccaccgcct ccccctgcgc gtgctgc                                    27
```

<210> 384

<211> 189

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<220>

<221> CDS

<222> (10) .. (189)

<400> 384

```
ttttttcat atg atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 51
          Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
            1               5                  10

gct ggc ggt ggt ggc gga ggg ggt ggc att gag ggc cca acc ctt cgc  99
Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
```

```
 15                  20                  25                  30
caa tgg ctg gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act ctg  147
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr Leu
                 35                  40                  45
gct gct cgt gct ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca           189
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
             50                  55                  60
```

<210> 385

<211> 60

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 385

```
Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr Leu Ala Ala
        35                  40                  45
Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr
    50                  55                  60
```

<210> 386

<211> 141

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 386

ctaattccgc totcacctac caaacaatgc ccccctgcaa aaaataaatt catataaaaa 60
acatacagat aaccatctgc ggtgataaat tatctctggc ggtgttgaca taaataccac 120
tggcggtgat actgagcaca t 141

<210> 387

<211> 55

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 387

cgatttgatt ctagaaggag gaataacata tggttaacgc gttggaattc ggtac 55

<210> 388

<211> 872

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 388

```
ttattttcgt gcggccgcac cattatcacc gccagaggta aactagtcaa cacgcacggt 60
gttagatatt tatcccttgc ggtgatagat tgagcacatc gatttgattc tagaaggagg 120
gataatatat gagcacaaaa aagaaaccat taacacaaga gcagcttgag gacgcacgtc 180
gccttaaagc aatttatgaa aaaaagaaaa atgaacttgg cttatcccag gaatctgtcg 240
cagacaagat ggggatgggg cagtcaggcg ttggtgcttt atttaatggc atcaatgcat 300
taaatgctta taacgccgca ttgcttacaa aaattctcaa agttagcgtt gaagaattta 360
gccccttcaat cgccagagaa tctacgagat gtatgaagcg gttagtatgc agccgtcact 420
tagaagtgag tatgagtacc ctgtttttta tcatgttcag gcagggatgt tctcacctaa 480
gcttagaacc tttaccaaag gtgatgcgga gagatgggta agcacaacca aaaaagccag 540
tgattctgca ttctggcttg aggttgaagg taattccatg accgcaccaa caggctccaa 600
gccaagcttt cctgacggaa tgttaatttct cgttgaccct gagcaggctg ttgagccagg 660
tgatttctgc atagccagac ttgggggtga tgagtttacc ttcaagaaac tgatcaggga 720
tagcggtcag gtgtttttac aaccactaaa cccacagtac ccaatgatcc catgcaatga 780
gagttgttcc gttgtgggga aagttatcgc tagtcagtgg cctgaagaga cgtttggctg 840
atagactagt ggatccacta gtgtttctgc cc                                872
```

<210> 389

<211> 1197

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 389

ggcggaaacc gacgtccatc gaatggtgca aaacctttcg cggtatggca tgatagcgcc 60
cggaagaggag tcaattcagg gtggtgaatg tgaaaccagt aacgttatac gatgtcgcag 120
agtatgccgg tgtctcttat cagaccgttt cccgcgtggt gaaccaggcc agccacgttt 180
ctgcgaaaac gcgggaaaaa gtcgaagcgg cgatggcgga gctgaattac attcccaacc 240
gcgtggcaca acaactggcg ggcaaacagt cgctcctgat tggcgttgcc acctccagtc 300
tggccctgca cgcgccgtcg caaattgtcg cggcgattaa atctcgcgcc gatcaactgg 360
gtgccagcgt ggtggtgtcg atggtagaac gaagcggcgt cgaagcctgt aaagcggcgg 420
tgcacaatct tctcgcgcaa cgcgtcagtg ggctgatcat taactatccg ctggatgacc 480
aggatgccat tgctgtggaa gctgcctgca ctaatgttcc ggcgttattt cttgatgtct 540
ctgaccagac acccatcaac agtattattt tctcccatga agacggtacg cgactgggcg 600
tggagcatct ggtcgcattg ggtcaccagc aaatcgcgct gttagcgggc ccattaagtt 660
ctgtctcggc gcgtctgcgt ctggctggct ggcataaata tctcactcgc aatcaaattc 720
agccgatagc ggaacgggaa ggcgactgga gtgccatgtc cggttttcaa caaaccatgc 780
aaatgctgaa tgagggcatc gttcccactg cgatgctggt tgccaacgat cagatggcgc 840
tgggcgcaat gcgcgccatt accgagtccg ggctgcgcgt tggtgcggat atctcggtag 900
tgggatacga cgataccgaa gacagctcat gttatatccc gccgttaacc accatcaaac 960
aggattttcg cctgctgggg caaaccagcg tggaccgctt gctgcaactc tctcagggcc1020
aggcggtgaa gggcaatcag ctgttgcccg tctcactggt gaaaagaaaa accaccctgg1080
cgcccaatac gcaaaccgcc tctccccgcg cgttggccga ttcattaatg cagctggcac1140
gacaggtttc ccgactggaa agcggacagt aaggtaccat aggatccagg cacagga 1197

<210> 390

<211> 61

<212> DNS

<213>mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP

OLIGONUKLEOTID

<400> 390

tatgaaaggt ggaggtggtg gtggaggtac ttactcttgc cacttcggcc cgctgacttg 60
g 61

<210> 391

<211> 72

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP

OLIGONUKLEOTID

<400> 391

cggtttgcaa acccaagtca gcgggccgaa gtggcaagag taagtacctc cacccaccacc 60
tccacctttc at 72

<210> 392

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP OLIGONUKLEOTID

<400> 392

gtttgcaaac cgcagggtgg cggcggcggc ggcggtggta cctattcctg tcatttt 57

<210> 393

<211> 60

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP OLIGONUKLEOTID

<400> 393

ccaggtcagc gggccaaaat gacaggaata ggtaccaccg ccgccgccgc cgccaccctg 60

<210> 394

<211> 118

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP PCR TEMPLÁT

<220>

<221> CDS

<222> (2)..(118)

<400> 394

```
t atg aaa ggt gga ggt ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc 49
  Met Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
    1               5                  10                  15
ccg ctg act tgg gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt  97
Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
ggt acc tat tcc tgt cat ttt                                    118
Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
        35
```

<210> 395

<211> 39

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP PCR TEMPLÁT

<400> 395

```
Met Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly
  1               5                  10                  15
Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
```

<210> 396

<211> 61

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP PCR PRIMER

<400> 396

gcagaagagc ctctcoctgt ctccgggtaa aggtggaggt ggtggtggag gtacttactc 60

t 61

<210> 397

<211> 40

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP PCR PRIMER

<400> 397

ctaattggat ccacgagatt aaccaccctg cggtttgcaa 40

<210> 398

<211> 22

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 398

aacataagta cctgtaggat cg 22

<210> 399

<211> 61

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 399

agagtaagta cctccaccac cacctccacc tttacccgga gacagggaga ggctcttctg 60

c 61

<210> 400

<211> 61

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 400

ggcccgctga ccrgggtatg taagccacaa gggggtgggg gaggcggggg gtaatctcga 60

g 61

<210> 401

<211> 50

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 401

gatcctcgag attacccccc gcctcccccа ccccttgtg gcttacatac 50

<210> 402

<211> 118

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc PCR TEMPLÁT

<220>

<221> CDS

<222> (1) . . (108)

<400> 402

```
gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc  48
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
  1               5                  10                  15
tgt cat ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg  96
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
            20                  25                  30
gga ggc ggg ggg taatctcgag                                     118
Gly Gly Gly Gly
         35
```

<210> 403

<211> 36

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása::EMP-Fc PCR TEMPLÁT

<400> 403

```
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser
  1               5                  10                  15
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
            20                  25                  30
Gly Gly Gly Gly
         35
```

<210> 404

<211> 39

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc PCR PRIMER

<400> 404

ttatttcata tgaaaggtgg taactatttcc tgtcatttt 39

<210> 405

<211> 43

<212> DNS

<213>mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-Fc PCR PRIMER

<400> 405

tggacatgtg tgagttttgt cccccccgcc tccccccacccc cct 43

<210> 406

<211> 43

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 406

aggggtggg ggaggcgggg gggacaaaac tcacacatgt cca 43

<210> 407

<211> 20

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 407

gttattgctc agcggtggca 20

<210> 408

<211> 60

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc OLIGONUKLEOTID

<400> 408

ttttttatcg atttgattct agatttgagt tttaactttt agaaggagga ataaaatatg 60

<210> 409

<211> 41

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc OLIGONUKLEOTID

<400> 409

taaaagttaa aactcaaatc tagaatcaaa tcgataaaaa a 41

<210> 410

<211> 51

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc OLIGONUKLEOTID

<400> 410

ggaggtactt actcttgcca cttcggcccg ctgactttgg tttgcaaacc g 51

<210> 411

<211> 55

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 411

agtcagcggg ccgaagtggc aagagtaagt accteccata ttttattcct cctte 55

<210> 412

<211> 60

<2I2> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 412

cagggtggcg gcggcggcgg cggtggtacc tattcctgtc attttggccc gctgaccctgg 60

<210> 413

<211> 60

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 413

aaaatgacag gaataggtac cacccccgcc gcccccgcca cctgcggtt tgcaaaccca 60

<210> 414

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc

OLIGONUKLEOTID

<400> 414

gtatgtaagc cacaaggggg tgggggaggc gggggggaca aaactcacac atgtcca 57

<210> 415

<211> 60

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc OLIGONUKLEOTID

<400> 415

```
agttttgtcc ccccegcctc ccccaccccc ttgtggctta catacccagg tcagcgggcc 60
```

<210> 416

<211> 228

<2I2> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc PCR TEMPLÁT

<220>

<221> CDS

<222> (58)..(228)

<400> 416

```
ttttttatcg atttgattct agatttgagt tttaactttt agaaggagga ataaaat    57
atg gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg gtt tgc   105
Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
  1               5                  10                  15
aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc tgt cat   153
Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
             20                  25                  30
ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg gga ggc   201
Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
         35                  40                  45
```

```
ggg ggg gac aaa act cac aca tgt cca                                    228
Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
     50                  55
```

<210> 417

<211> 57

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EMP-EMP-Fc PCR TEMPLÁT

<400> 417

```
Met Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
 1               5                  10                  15
Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
            20                  25                  30
Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly
        35                  40                  45
Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
     50                  55
```

<210> 418

<211> 40

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

34.226

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-EMP-EMP PCR PRIMER

<400> 418

ctaattggat cctcgagatt aaccccttg tggcttacat 40

<210> 419

<211> 72

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 419

Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Gly Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
65 70

<210> 420

<211> 62

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 420

Xaa Tyr Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40 45
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
50 55 60

<210> 421

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése R, H, L vagy W

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése M, F vagy I

<220>

<223> A 20-as pozícióban Xaa jelentése bármelyik genetikailag kódolt aminosav csoport, vagy annak D-szeteroizomere

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése D, E, I, L vagy V

<400> 421

```
Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys
 1               5                  10
```

<210> 422

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUM PEPTID

<400> 422

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro
 1               5                  10                  15
Gln Gly Gly
```

<210> 423

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 423

Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15
Pro Gly Gly

<210> 424

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 424

Gly Gly Pro His His Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp
1 5 10 15
Ile Cys

<210> 425

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 425

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln

<210> 426

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 426

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15
Pro Leu Arg Gly
20

<210> 427

<211> 22

<212> Fehérje

<2I3> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 427

```
Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Gla Thr Trp Glu Cys
  1               5                  10                  15
Arg Pro Ser Pro Lys Ala
            20
```

<210> 428

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 428

```
Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
```

1 5 10

<210> 429

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 429

Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
1 5 10

<210> 430

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 430

Ala Glu Pro Val Tyr Gln Tyr Glu Leu Asp Ser Tyr Leu Arg Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 431

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 431

Ala Glu Leu Asp Leu Ser Thr Phe Tyr Asp Ile Gln Tyr Leu Leu Arg
1 5 10 15
Thr

<210> 432

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 432

Ala Glu Phe Phe Lys Leu Gly Pro Asn Gly Tyr Val Tyr Leu His Ser
1 5 10 15
Ala

<210> 433

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 433

Phe Lys Leu Xaa Xaa Xaa Gly Tyr Val Tyr Leu
1 5 10

<210> 434

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 434

Ala Glu Ser Thr Tyr His His Leu Ser Leu Gly Tyr Met Tyr Thr Leu
1 5 10 15
Asn

<210> 435

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:UKR ANTAGONISTA PEPTID

<400> 435

```
Tyr His Xaa Leu Xaa Xaa Gly Tyr Met Tyr Thr
 1               5                  10
```

<210> 436

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP INHIBITOR

<400> 436

```
Arg Asn Arg Gln Lys Thr
 1               5
```

<210> 437

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP INHIBITOR

<400> 437

Arg Asn Arg Gln
1

<210> 438

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP INHIBITOR

<400> 438

Arg Asn Arg Gln Lys
1 5

<210> 439

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP INHIBITOR

<400> 439

Asn Arg Gln Lys Thr
1 5

<210> 440

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MCA/MCP INHIBITOR

<400> 440

Arg Gln Lys Thr
1

<210> 441

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 441

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa
1 5

<210> 442

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 442

Arg Xaa Glu Thr Xaa Trp Xaa
1 5

<210> 443

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 443

Arg Gly Asp Gly Xaa
1 5

<210> 444

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 444

Cys Arg Gly Asp Gly Xaa Cys
1 5

<210> 445

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 445

Cys Xaa Xaa Arg Leu Asp Xaa Xaa Cys
1 5

<210> 446

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 446

Cys Ala Arg Arg Leu Asp Ala Pro Cys
1 5

<210> 447

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 447

Cys Pro Ser Arg Leu Asp Ser Pro Cys
1 5

<210> 448

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 448

Xaa Xaa Xaa Arg Gly Asp Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 449

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 449

Cys Xaa Cys Arg Gly Asp Cys Xaa Cys
1 5

<210> 450

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 450

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 451

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 451

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Leu Cys
1 5

<210> 452

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 452

```
Cys Leu Cys Arg Gly Asp Cys Ile Cys
  1               5
```

<210> 453

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 453

```
Xaa Xaa Asp Asp Xaa Xaa Xaa Xaa
  1               5
```

<210> 454

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 454

```
Xaa Xaa Xaa Asp Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5                  10
```

<210> 455

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 455

```
Cys Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys
 1               5
```

<210> 456

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 456

```
Cys Trp Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys
  1               5
```

<210> 457

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 457

```
Cys Trp Asp Asp Gly Leu Met Cys
  1               5
```

<210> 458

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 458

```
Cys Trp Asp Asp Gly Trp Met Cys
  1               5
```

<210> 459

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 459

```
Cys Ser Trp Asp Asp Gly Trp Leu Cys
  1               5
```

<210> 460

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID <400> 460

```
Cys Pro Asp Asp Leu Trp Trp Leu Cys
 1               5
```

<210> 461

<211> 40

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 461

```
Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
 1               5                  10                  15
Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
        35                  40
```

<210> 462

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 462

Cys Gln Asn Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Asn Glu
1 5 10 15

<210> 463

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 463

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Asn Glu Pro Asn Asn Lys Arg Asn Asn Glu
1 5 10 15
Asp

<210> 464

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONIST PEPTID

<400> 464

```
Arg Lys Asn Asn Lys Thr Trp Thr Trp Val Gly Thr Lys Lys Ala Leu
 1               5                  10                  15
Thr Asn Glu
```

<210> 465

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 465

```
Lys Lys Ala Leu Thr Asn Glu Ala Glu Asn Trp Ala Asp
 1               5                  10
```

<210> 466

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 466

Cys Gln Xaa Arg Tyr Thr Asp Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Xaa Glu
1 5 10 15

<210> 467

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 467

Arg Lys Xaa Asn Xaa Xaa Trp Thr Trp Val Gly Thr Xaa Lys Xaa Leu
1 5 10 15
Thr Glu Glu

<210> 468

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 468

Ala Glu Asn Trp Ala Asp Gly Glu Pro Asn Asn Lys Xaa Asn Xaa Glu
1 5 10 15
Asp

<210> 469

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 469

Cys Xaa Xaa Xaa Tyr Thr Xaa Leu Val Ala Ile Gln Asn Lys Xaa Glu
1 5 10 15

<210> 470

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONIST PEPTID

<400> 470

```
Arg Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Trp Val Gly Thr Xaa Lys Xaa Leu
 1               5                  10                  15
Thr Xaa Glu
```

<210> 471

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 471

```
Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa Xaa Glu Pro Asn Asn Xaa Xaa Xaa Glu Asp
 1               5                  10                  15
```

<210> 472

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SELECTIN ANTAGONISTA PEPTID

<400> 472

Xaa Lys Xaa Lys Thr Xaa Glu Ala Xaa Asn Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 473

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN-MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése asp-arg-met-pro-cys, arg-met-pro-cys, met-pro-cys, pro-cys, vagy cys

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése arg vagy lys

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése ser vagy thr

<220>

<223> A 12-es pozícióban Xaa jelentése cys-lys vagy cys

<400> 473

```
Xaa Xaa Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Xaa Ser Xaa
 1               5                  10
```

<210> 474

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 474

```
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser
 1               5                  10                  15
Cys Lys
```

<210> 475

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 475

```
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1               5                  10                  15
```

<210> 476

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 476

```
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1               5                  10
```

<210> 477

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

KÖZLÉSRE ELFOGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

P0205506

<400> 477

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 478

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 478

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 479

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SOMATOSTATIN/ CVAGYTISTATZN MIMETIKUMPEPTID

<400> 479

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 480

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 480

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 481

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 481

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys

1 5 10 15

<210> 482

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 482

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 483

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 483

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10 15

<210> 484

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 484

```
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
  1               5                  10
```

<210> 485

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 485

```
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
  1               5                  10
```

<210> 486

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 486

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15
Lys

<210> 487

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 487

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 488

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 488

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 489

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 489

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

<210> 490

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 490

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 491

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 491

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 492

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 492

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15
Lys

<210> 493

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 493

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

<210> 494

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 494

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10

<210> 495

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 495

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

<210> 496

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 496

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 497

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZOMATOSZTATIN/ KORTISZTATIN MIMETIKUS PEPTID

<400> 497

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 498

<211> 25

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:CAP37 MIMETIKUS/LPS KÖTŐ PEPTID

<400> 498

```
Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe
 1               5                  10                  15
Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln
            20                  25
```

<210> 499

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:CAP37 MIMETIKUS/LPS KÖTŐ PEPTID

<400> 499

```
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr
 1               5                  10                  15
Ala Ala Ser Cys
            20
```

<210> 500

<211> 27

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:CAP37 MIMETIKUS/LPS KÖTŐ PEPTID

<400> 500

Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly
1 5 10 15
Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val
20 25

<210> 501

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 501

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Trp
1 5 10 15
Glu Ile

<210> 502

<211> 18

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 502

```
Glu Glu Leu Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Tyr
  1               5                  10                  15
Val Lys
```

<210> 503

<211> 33

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTIPATOGÉN PEPTID

<400> 503

```
Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
  1               5                  10                  15
Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Glo
             20                  25                  30
Gln
```

<210> 504

<211> 33

<212> Fehérje

<213> Artif.icial Sequence

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTIPATOGÉN PEPTID

<220>

<223> A 7-es, 18-as és 19-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 504

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15
Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln
20 25 30
Glu

<210> 505

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:ANTIPATOGÉN PEPTID

<220>

<223> A 18-as és 19-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 505

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15
Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 506

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 7-es, 18-as és 19-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 506

```
Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
 1               5                  10                  15
Thr Leu Leu Ser Ala Val
            20
```

<210> 507

<211> 23

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 8-as, 19-es és 20-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 507

Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe
1 5 10 15
Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 508

<211> 24

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 9-es, 20-as és 21-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 508

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
1 5 10 15
Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
20

<210> 509

<211> 24

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 7-es, 18-as és 19-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 509

```
Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
 1               5                  10                  15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
            20
```

<210> 510

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mésterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 7-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 510

```
Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser
 1               5                  10
```

<210> 511

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 511

```
Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1               5                  10                  15
Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
            20                  25
```

<210> 512

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 5-ös, 8-as, 17-es és 23-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 512

```
Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1               5                  10                  15
Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
            20                  25
```

<210> 513

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 5-ös, 8-as, 17-es és 23-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 513

```
Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1               5                  10                  15
Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
            20                  25
```

<210> 514

<211> 22

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 5-ös, 8-as, 17-es és 21-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 514

```
Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1               5                  10                  15
Ile Ser Trp Ile Lys Arg
            20
```

<210> 515

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 2-es, 5-ös, 14-es és 18-as pozícióban D aminosav csoport

<400> 515

```
Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu Ile Ser Trp
 1               5                  10                  15
Ile Lys Arg
```

<210> 516

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as, 4-es, 8-as és 10-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 516

Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 517

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as, 4-es, 8-as és 10-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 517

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 518

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as, 4-es, 8-as és 10-es pozícióban D aminosav csoport

<400> 518

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 519

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 519

Lys Lys Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lys
1 5 10

<210> 520

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 520

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 521

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 521

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 522

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 522

Lys Leu Leu Leu Leu Lys
1 5

<210> 523

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 523

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5

<210> 524

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 524

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 525

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 525

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 526

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 526

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 527

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 527

Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 528

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 528

```
Lys Val Val Val Lys Val Val Val Lys Val Val Lys
 1               5                  10
```

<210> 529

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 529

```
Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
 1               5                  10
```

<210> 530

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 530

```
Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys
 1               5                  10
```

<210> 531

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 531

```
Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
 1               5                  10
```

<210> 532

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 532

Lys Leu Ile Leu Lys Leu
1 5

<210> 533

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 533

Lys Val Leu His Leu Leu
1 5

<210> 534

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 534

Leu Lys Leu Arg Leu Leu

1 5

<210> 535

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTIDB

<400> 535

Lys Pro Leu His Leu Leu
1 5

<210> 536

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 536

Lys Leu Ile Leu Lys Leu Val Arg
1 5

<210> 537

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 537

```
Lys Val Phe His Leu Leu His Leu
 1               5
```

<210> 538

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 538

```
His Lys Phe Arg Ile Leu Lys Leu
 1               5
```

<210> 539

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 539

Lys Pro Phe His Ile Leu His Leu
1 5

<210> 540

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 540

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
1 5 10

<210> 541

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 541

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys

3,142,236

1 5 10

<210> 542

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 542

```
Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
 1               5                  10
```

<210> 543

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 543

```
Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Pro Lys
 1               5                  10
```

<210> 544

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 544

```
Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Val Lys
 1               5                  10
```

<210> 545

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 545

```
Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
 1               5                  10
```

<210> 546

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

34.236

<400> 546

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 547

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 547

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 548

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 548

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg

34236

1 5 10

<210> 549

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 549

```
Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg
 1               5                  10
```

<210> 550

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 550

```
Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
 1               5                  10
```

<210> 551

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 551

```
Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg
 1               5                  10
```

<210> 552

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 552

```
Arg Ile Ala Val Lys Trp Arg Leu Arg Phe Ile Lys
 1               5                  10
```

<210> 553

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 553

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 554

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 554

Lys Lys Ile Gly Trp Leu Ile Ile Arg Val Arg Arg
1 5 10

<210> 555

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 555

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg

1 5 10

<210> 556

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 556

```
Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg Val Arg
 1               5                  10
```

<210> 557

<211> 14

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 557

```
Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Arg Val
 1               5                  10
```

<210> 558

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 558

```
Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ala Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 559

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 559

```
Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 560

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIM$TIC PEPTID

<400> 560

Lys Ile Gly Ile Lys Ala Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 561

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 561

Arg Ile Ile Val His Ile Arg Leu Arg Ile Ile His His Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 562

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 562

His Ile Gly Ile Lys Ala His Val Arg Ile Ile Arg Val His Ile Ile
1 5 10 15

<210> 563

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 563

Arg Ile Tyr Val Lys Ile His Leu Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 564

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 564

Lys Ile Gly His Lys Ala Arg Val His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 565

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 565

```
Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 566

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 566

```
Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
 1               5                  10                  15
```

<210> 567

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 567

```
Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1               5                  10                  15
Lys Ile Val
```

<210> 568

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 568

```
Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1               5                  10                  15
Ile Lys Lys
```

<210> 569

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 569

```
Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
 1               5                  10                  15
Arg Leu Arg
```

<210> 570

<211> 25

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 570

```
Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1               5                  10                  15
Lys Ile Val Lys Val Lys Arg Ile Arg
            20                  25
```

<210> 571

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 571

```
Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1               5                  10                  15
Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys
            20                  25
```

<210> 572

<211> 30

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 572

```
Lys Ala Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
 1               5                  10                  15
Arg Leu Arg Lys Ile Gly Trp Lys Lys Arg Val Arg Ile Lys
            20                  25                  30
```

<210> 573

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 573

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15

<210> 574

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 574

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
1 5 10 15

<210> 575

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 575

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15
Lys Ile Val

<210> 576

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 576

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
1 5 10 15
Ile Lys Lys

<210> 577

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 577

Arg Ile Tyr Val Ser Lys Ile Ser Ile Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu

1 5 10 15

<210> 578

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 578

Lys Ile Val Ile Phe Thr Arg Ile Arg Leu Thr Ser Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15
Ser Ile Val

<210> 579

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 579

Lys Pro Ile His Lys Ala Arg Pro Thr Ile Ile Arg Tyr Lys Met Ile
1 5 10 15

<210> 580

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban diszulfid-kötés a 26-os pozícióval

<220>

<223> A 26-os pozícióban diszulfid-kötés az 1-es pozícióval

<400> 580

```
Xaa Cys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
 1               5                  10                  15
Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
            20                  25
```

<210> 581

<211> 26

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 581

Cys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
1 5 10 15
Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
20 25

<210> 582

<211> 27

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 582

Cys Lys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser
1 5 10 15
Pro Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
20 25

<210> 583

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban diszulfid-kötés a 17-es pozícióval

<220>

<223> A 17-es pozícióban diszulfid-kötés az 1-es pozícióval

<400> 583

Xaa Cys Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg
1 5 10 15
Cys

<210> 584

<211> 19

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban diszulfid-kötés a19-es pozícióval

<220>

<223> A 19-es pozícióban diszulfid-kötés az 1-es pozícióval

<400> 584

Xaa Cys Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys
1 5 10 15
Ile Ile Cys

<210> 585

<211> 29

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban diszulfid-kötés a 29-es pozícióval

<220>

<223> A 29-es pozícióban diszulfid-kötés az 1-es pozícióval

<400> 585

```
Xaa Cys Arg Phe Ala Val Lya Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile
 1               5                  10                  15
Arg Leu Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys Cys
            20                  25
```

<210> 586

<211> 13

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 586

```
Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Cys
```

1 5 10

<210> 587

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 587

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 588

<211> 13

<212> Fehérje

<213>mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 588

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys Cys
1 5 10

<210> 589

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 589

```
Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
  1               5                  10
```

<210> 590

<211> 28

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 590

```
His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
  1               5                  10                  15
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
             20                  25
```

<210> 591

<211> 31

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 591

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

<210> 592

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa vagy hiányzik, vagy jelentése ala, val, ala-val, val-ala, L-lys, D-lys, ala-lys, val-lys, ala-val-lys, val-ala-lys, vagy ornitinil csoport

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése L-lys, D-lys vagy vagy ornitinil csoport

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése L-tyr, D-tyr, phe, trp vagy p-aminofenilalanil csoport

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése hidrofób alifás aminosav csoport (X5), X5-leu, X5-norleucil, X5-D-ala, X5-asn-ser, X5-asn-ser-ile, X5-aan-aer-tyr, X5-asn-ser-ile-leu, X5-asa-ser-tyr-leu,

<220>

<223> vagy X5-asn-ser-tyr-leu-asa

<400> 592

Xaa Xaa xaa Xaa

1

<210> 593

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa vagy hiányzik, vagy jelentése hidrofób alifás aminosav (X5), X5-asn, tyr-X5. lys-X5, lys-SS-asn, lys-tyr-X5. lys-tyr-X5-as,lys-lys-tyr-X5, lys-lys-tyr-X5asn, val-lys-lys-tyr-X5

<220>

<223> val-ala-lys-lys-tyr-X5-asn, vagy ala-val-lys-lys-tyr-X5-asn

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése ile vagy tyr

<400> 593

Xaa Ser Xaa Leu Asn
1 5

<210> 594

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223>Az 1-es és 6-os pozícióban Xaa jelentése keresztkötéses aminosav csoport, amikben az oldallánc linker csoport (C82)m-Z-(CHZ)n amiben Z jelentése -CONH-, -NHCO-, -S-S-, -S (CH2) tC0-NH vagy -NH-CO (C82) tS-: m értéke 1 vagy 2

<220>

<223> ha Z jelentése -NH-CO- vagy -NH-COtCH2)tS-: a értéke 1 vagy 2, amiben Z jelentése -NH-CO-, -S-S- vagy -NH-CO(CH2)tS. vagy a értéke 2, 3 vagy 4, amiben Z jelentése -CONH- vagy – S(CH2)tCO-NH

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése hidrofób alifás aminosav csoport

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése kovalens kötés Asn. Ser, Ile, Tyr, Leu,. Asn-Ser, Asn-Ser-Ile, Asn-Ser-Tyr. Asn-Ser-Ile-Leu, Asn-Ser-Tyr-Leu, Asn-Ser-Ile-Leu-Aaa vagy Asn-Ser-Tyz-Leu-Asn

<400> 594

Xaa Lys Lys Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 595

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 595

Lys Lys Tyr Leu

1

<210> 596

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 596

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 597

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 597

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 598

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es pozícióban D aminosav

<400> 598

Lys Lys Tyr Ala
1

<210> 599

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 599

Ala Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 600

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 600

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 601

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 601

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 602

<211> 4

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése laurilsav

<400> 602

Ser Ile Xaa Asn
1

<210> 603

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése norleucil csoport

<400> 603

Lys Lys Tyr Leu Xaa
1 5

<210> 604

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 604

Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5

<210> 605

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 605

Asn Ser Ile Tyr Asn
1 5

<210> 606

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 606

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

<210> 607

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése laurilsav csoport

<400> 607

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 608

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése kapronsav csoport

<400> 608

Xaa Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 609

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése norleucil csoport

<400> 609

Lys Lys Tyr Xaa
1

<210> 610

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 610

Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 611

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 611

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 612

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 612

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 613

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<200> 613

Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5

<210> 614

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 614

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

<210> 615

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 615

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5

<210> 616

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 616

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5

<210> 617

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 617

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 618

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 618

Lys Lys Tyr Asp Ala
1 5

<210> 619

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 619

Ala Val Lys Lys Tyr Leu

1 5

<210> 620

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 620

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 621

<211> 4

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 621

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 622

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése laurilsav

<400> 622

Ser Ile Xaa Asn
1

<210> 623

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 623

Asn Ser Tyr Leu Asn
1 5

<210> 624

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 624

Asn Ser Ile Tyr Asn
1 5

<210> 625

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése norleucil csoport

<400> 625

```
Lys Lys Tyr Leu Xaa
  1               5
```

<210> 626

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 626

```
Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn
  1               5                  10
```

<210> 627

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 627

Lys Lys Tyr Leu
1

<210> 628

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 628

Lys Lys Tyr Asp Ala
1 5

<210> 629

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

PC20750

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 629

Ala Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 630

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 630

Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 631

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 631

Lys Lys Tyr Val
1

<210> 632

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése laurilsav

<400> 632

Ser Ile Xaa Asn
1

<210> 633

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 633

Leu Ala Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 634

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 634

Cys Ala Pro Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 635

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése norleucil csoport

<400> 635

Lys Lys Tyr Xaa

1

<210> 636

<211> 5

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 636

Val Lys Lys Tyr Leu
1 5

<210> 637

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 637

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 638

<211> 7

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 638

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 639

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése norleucil csoport

<400> 639

Lys Lys Tyr Leu Xaa
1 5

<210> 640

<211> 5

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 640

Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5

<210> 641

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 641

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

<210> 642

<211>

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 642

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5

<210> 643

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 643

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5

<210> 644

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 644

Lys Lys Lys Tyr Leu Asp
1 5

<210> 645

<211>

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban diszulfid keresztkötés

<400> 645

Xaa Cys Lys Lys Tyr Leu Cys
1 5

<210> 646

<211> 6

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban S-CH2-CO keresztkötés

<400> 646

Cys Lys Lys Tyr Leu Lys
1 5

<210> 647

<211> 4

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<220>

<223> A 4-es csoportban D aminosav csoport

<400> 647

Lys Lys Tyr Ala
1

<210> 648

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 648

Trp Trp Thr Asp Thr Gly Leu Trp
1 5

<210> 649

<211> 8

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 649

Trp Trp Thr Asp Asp Gly Leu Trp
1 5

<210> 650

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 650

```
Trp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Trp Thr Ile
 1               5                  10
```

<210> 651

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 651

```
Phe Trp Gly Asn Asp Gly Ile Trp Leu Glu Ser Gly
 1               5                  10
```

<210> 652

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

34.236

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 652

```
Asp Trp Asp Gln Phe Gly Leu Trp Arg Gly Ala Ala
 1               5                  10
```

<210> 653

<211> 12

<2I2> Fehérje

<213> Artificial Seguence

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 653

```
Arg Trp Asp Asp Asn Gly Leu Trp Val Val Val Leu
 1               5                  10
```

<210> 654

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 654

```
Ser Gly Met Trp Ser His Tyr Gly Ile Trp Met Gly
 1               5                  10
```

<210> 655

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 655

```
Gly Gly Arg Trp Asp Gln Ala Gly Leu Trp Val Ala
  1               5                  10
```

<210> 656

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 656

```
Lys Leu Trp Ser Glu Gln Gly Ile Trp Met Gly Glu
  1               5                  10
```

<210> 657

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 657

Cys Trp Ser Met His Gly Leu Trp Leu Cys
1 5 10

<210> 658

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 658

Gly Cys Trp Asp Asn Thr Gly Ile Trp Val Pro Cys
1 5 10

<210> 659

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 659

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Tyr

1 5 10

<210> 660

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 660

```
Ser Leu Trp Asp Glu Asn Gly Ala Trp Ile
 1               5                  10
```

<210> 661

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 661

```
Lys Trp Asp Asp Arg Gly Leu Trp Met His
 1               5                  10
```

<210> 662

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 662

```
Gln Ala Trp Asn Glu Arg Gly Leu Trp Thr
  1               5                  10
```

<210> 663

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 663

```
Gln Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala
  1               5                  10
```

<210> 664

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 664

Trp Asn Val His Gly Ile Trp Gln Glu
1 5

<210> 665

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUMPEPTID

<400> 665

Ser Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Glu
1 5 10

<210> 666

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 666

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 667

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 667

```
Ser Trp Gly Arg Asp Gly Leu Trp Ile Glu
 1               5                  10
```

<210> 668

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 668

```
Glu Trp Thr Asp Asn Gly Leu Trp Ala Leu
 1               5                  10
```

<210> 669

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 669

```
Ser Trp Asp Glu Lys Gly Leu Trp Ser Ala
 1               5                  10
```

<210> 670

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VIP MIMETIKUS PEPTID

<400> 670

```
Ser Trp Asp Ser Ser Gly Leu Trp Met Asp
 1               5                  10
```

<210> 671

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 671

```
Ser His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 1               5                  10
```

<210> 672

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 672

```
Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
 1               5                  10
```

<210> 673

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 673

Arg Gly Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 674

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 674

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 675

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 675

```
Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
 1               5                  10
```

<210> 676

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 676

```
Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
 1               5                  10
```

<210> 677

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 677

Asn Met Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
1 5 10

<210> 678

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 678

Ser Val Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 679

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Description of Mesterséges szekvencia:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 679

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 680

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 680

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 681

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 681

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg

1 5 10

<210> 682

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 682

Ser Pro Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ile
1 5 10

<210> 683

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 683

```
Trp Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
 1               5                  10
```

<210> 684

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 684

```
Ser Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Met
 1               5                  10
```

<210> 685

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 685

Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 686

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 686

Arg Cys Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 687

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 687

Met Arg Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asn
1 5 10

<210> 688

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 688

Lys Ile Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 689

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 689

```
Arg His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 690

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 690

```
Ala Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Glu Gln Ile
 1               5                  10
```

<210> 691

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 691

```
Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
 1               5                  10
```

<210> 692

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 692

```
Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Glu
 1               5                  10
```

<210> 693

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

31.235

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 693

Gln Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<

210> 694

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 694

```
Asp Leu Arg Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val
 1               5                  10
```

<210> 695

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 695

```
Glu Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Leu
 1               5                  10
```

<210> 696

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDB

<400> 696

Asp Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Trp
1 5 10

<210> 697

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 697

Asn Gly Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Phe Gln Val
1 5 10

<210> 698

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 698

Glu Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 699

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 699

Glu Leu Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Glu
1 5 10

<210> 700

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 700

```
Asn Leu Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Met Gln Asp
 1               5                  10
```

<210> 701

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 701

```
Gly Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 702

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 702

```
Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 703

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 703

```
Leu Ser Glu Gln Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 704

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

HU 224235

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 704

```
Gly Gly Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 705

<211> 12

<2I2> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 705

```
Val Gly Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 706

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 706

```
Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 707

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 707

Gln Ala Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 708

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 708

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

<210> 709

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 709

```
Arg Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 710

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 710

```
Thr Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 711

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 711

```
Gly Arg Ile Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 712

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 712

```
Gly Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
  1               5                  10
```

<210> 713

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

31.225

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 713

```
Ala Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 714

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 714

```
Ala Arg Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
 1               5                  10
```

<210> 715

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 715

Arg Leu Met Phe Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 716

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 716

```
Glu Ser Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 717

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 717

```
His Phe Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val His Met
 1               5                  10
```

<210> 718

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 718

```
Ala Arg Phe Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 719

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 719

```
Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Ile Tyr
 1               5                  10
```

<210> 720

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 720

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Tyr Gln Thr
1 5 10

<210> 721

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 721

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Pro Ile
1 5 10

<210> 722

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 722

```
Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
 1               5                  10
```

<210> 723

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 723

```
Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Lys Gly Leu
 1               5                  10
```

<210> 724

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 724

```
Ser Arg Val Trp Tyr Glo Pro Tyr Ala Gln Gly Leu
  1               5                  10
```

<210> 725

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Artificial Sequencs

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 725

```
Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
  1               5                  10
```

<210> 726

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 726

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
1 5 10

<210> 727

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 727

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 728

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 728

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

<210> 729

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 729

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Arg Gln Pro
1 5 10

<210> 730

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 730

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Phe Val Gln Pro

1 5 10

<210> 731

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 731

Glu Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 732

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 732

Ile Pro Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 733

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 733

```
Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 734

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 734

```
Asp Pro Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 735

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 735

```
Ser Arg Gln Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<2I0> 736

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 736

```
Ile Arg Ser Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 737

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 737

```
Arg Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 738

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 738

```
Arg Leu Leu Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 739

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<Z20>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 739

```
Glu Tyr Arg Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 740

<211> 12

<212> Fehérje

<Z13> Mesterséges szekvencia

<Z20>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 740

```
Asp Ala Tyr Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 741

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 741

```
Trp Ser Gly Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 742

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 742

```
Asn Ile Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 743

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 743

Thr Arg Asp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 744

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Artificial Sequencs

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 744

Asp Ser Ser Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 745

<211> 12

<Z12> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 745

```
Ile Gly Asn Trp Tyr Glo Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 746

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 746

```
Asn Leu Arg Trp Asp Glo Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 747

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 747

Leu Pro Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 748

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 748

Asp Ser Tyr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 749

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 749

```
Arg Ser Gln Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 750

<211> 12

<2I2> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 750

```
Ala Arg Phe Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 751

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 751

```
Asn Ser Tyr Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 752

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 752

```
Arg Phe Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1               5                  10
```

<210> 753

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 753

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

<210> 754

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 754

```
Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5
```

<210> 755

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Artificial Seguence

<220>

34239

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 755

Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5

<210> 756

<211> 9

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 756

```
Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
 1               5
```

<210> 757

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 757

```
Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 758

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 758

```
Arg Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 759

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 759

```
Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Phe
 1               5                  10
```

<210> 760

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 760

```
Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
 1               5                  10
```

<210> 761

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 761

```
Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 762

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 762

```
Ser Asn Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Ser
 1               5                  10
```

<210> 763

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 763

```
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Val Gly Leu Pro Ala Ala Glu
 1               5                  10                  15
Thr Ala Cys Asn
            20
```

<210> 764

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 764

```
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met Thr Ile Thr Gly
  1               5                  10                  15
Lys Val Thr Met
             20
```

<210> 765

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 765

```
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ser His Xaa Xaa Val Pro Xaa
  1               5                  10                  15
Gly Phe Pro Leu
             20
```

<210> 766

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 766

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Tyr Gly Asn Pro Gln Trp Ala Ile
1 5 10 15
His Val Arg His
20

<210> 767

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 767

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Leu Leu Glu Leu Pro Glu Gly
1 5 10 15
Ala Val Arg Ala
20

<210> 768

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 768

```
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Asp Tyr Val Trp Pro Ile Pro
  1               5                  10                  15
Ile Ala Gln Val
             20
```

<210> 769

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 769

```
Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Val Asp Gly Trp Arg
  1               5                  10
```

<210> 770

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 770

```
Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Val Lys Asp Gly Trp Ser
  1               5                  10
```

<210> 771

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONIST PEPTID

<400> 771

```
Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Trp Ala Arg
  1               5                  10
```

<210> 772

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 772

Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu
1 5 10

<210> 773

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 773

Leu Phe Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Ala Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 774

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 774

Gly Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu Ala Gly

1 5 10

<210> 775

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 775

Ala Trp Val Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 776

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 776

Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Ser Gln Pro Ala Glu
1 5 10

<210> 777

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 777

```
Gly Trp Thr Gln Pro Tyr Ser Gln Gln Gly Glu Val
 1               5                  10
```

<210> 778

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 778

```
Asp Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ser Asp Glu
 1               5                  10
```

<210> 779

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 779

```
Pro Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Phe Gly
 1               5                  10
```

<210> 780

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 780

```
Arg Pro Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Glu Val
 1               5                  10
```

<210> 781

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 781

```
Thr Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ile
 1               5                  10
```

<210> 782

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 782

```
Arg Phe Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Asp Gln Thr
 1               5                  10
```

<210> 783

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 783

```
Trp His Gln Phe Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 784

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 784

```
Glu Trp Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr Leu Leu
 1               5                  10                  15
Arg
```

<210> 785

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

VEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

P0203506

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 785

Trp Glu Gln Asn Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Phe Ala
1 5 10 15
Asp

<210> 786

<211> 16

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 786

Ser Asp Val Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Glu Met
1 5 10 15

<210> 787

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 787

```
Tyr Tyr Asp Gly Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val Met Pro
  1               5                  10                  15
Ala
```

<210> 788

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 788

```
Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
  1               5                  10
```

<210> 789

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 789

```
Gln Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 790

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: Il-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 790

```
Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 791

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 791

```
Arg Ser Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 792

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 792

```
Thr Ile Ile Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 793

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 793

Trp Glu Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 794

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 794

Ser Tyr Asp Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 795

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 795

```
Ser Arg Ile Trp Cys Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 796

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 796

```
Glu Ile Met Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 797

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 797

```
Asp Tyr Val Trp Gln Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 798

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 798

```
Met Asp Leu Leu Val Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 799

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 799

```
Gly Ser Lys Val Ile Leu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 800

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 800

```
Arg Gln Gly Ala Asn Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 801

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 801

```
Gly Gly Gly Asp Glu Pro Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 802

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 802

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

<210> 803

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 803

Glu Thr Trp Val Arg Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 804

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 804

```
Lys Lys Gly Ser Thr Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 805

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 805

```
Leu Gln Ala Arg Met Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 806

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 806

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

<210> 807

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 807

Val Lys Gln Lys Trp Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 808

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 808

```
Leu Arg Arg His Asp Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 809

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 809

```
Arg Ser Thr Ala Ser Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 810

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 810

```
Glu Ser Lys Glu Asp Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 811

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 811

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

<210> 812

<211> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 812

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

<210> 813

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 813

Val Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 814

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 814

Val Trp Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 815

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 815

Ala Ser Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 816

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 816

Phe Tyr Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 817

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 817

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

<210> 818

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 818

Trp Gly Glu Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 819

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 819

```
Asp Tyr Val Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 820

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 820

```
Ala His Thr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 821

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 821

```
Phe Ile Glu Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 822

<211>12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 822

```
Trp Leu Ala Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 823

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 823

```
Val Met Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 824

<211> 11

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 824

```
Glu Arg Met Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 825

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 825

Asn Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 826

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 826

Trp Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 827

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 827

```
Thr Leu Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 828

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 828

```
Val Trp Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 829

<211> 11

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 829

Leu Leu Trp Thr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 830

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 830

Ser Arg Ile Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 831

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 831

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 832

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 832

Trp Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 833

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 833

Thr Ser Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 834

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 834

Val His Pro Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 835

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 835

Glu His Ser Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 836

<211> 12

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 836

```
Xaa Xaa Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 837

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 837

```
Ala Gln Leu His Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 838

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 838

```
Trp Ala Asn Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 839

<211> 12

<212> Fehérje

<213>mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 839

```
Ser Arg Leu Tyr Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 840

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 840

```
Gly Val Thr Phe Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 841

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 841

```
Ser Ile Val Trp Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 842

<211> 12

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 842

```
Ser Arg Asp Leu Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
  1               5                  10
```

<210> 843

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 843

```
His Trp Gly His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asp Asp Leu
  1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 844

<211> 17

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 844

```
Ser Trp His Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val Pro
  1               5                  10                  15
Glu
```

<210> 845

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 845

```
Trp Arg Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Pro Glu Ser
  1               5                  10                  15
Ala
```

<210> 846

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 846

```
Thr Trp Asp Ala Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Lys Trp Leu
  1               5                  10                  15
Asp
```

<210> 847

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 847

```
Thr Pro Pro Trp Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Asp
  1               5                  10                  15
Pro
```

<210> 848

<211> 17

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 848

Tyr Trp Ser Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val His
1 5 10 15
Ser

<210> 849

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 849

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 850

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 850

```
Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 851

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 851

```
Glu Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Thr Gly Leu
 1               5                  10
```

<210> 852

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 852

```
Asn Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 853

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 853

```
Ala Phe Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 854

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 854

```
Phe Leu Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 855

<211> 10

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 855

```
Val Cys Lys Gln Pro Tyr Leu Glu Trp Cys
 1               5                  10
```

<210> 856

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 856

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 857

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 857

Gln Gly Trp Leu Thr Trp Gln Asp Ser Val Asp Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 858

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 858

Phe Ser Glu Ala Gly Tyr Thr Trp Pro Glu Asn Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 859

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 859

Thr Glu Ser Pro Gly Gly Leu Asp Trp Ala Lys Ile Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 860

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Artificial_Sequence

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 860

```
Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 861

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 861

```
Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 862

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 862

```
Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 863

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 863

```
Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 864

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 864

```
Ser Trp Ser Glu Ala Phe Glu Gln Pro Arg Asn Leu Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 865

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 865

```
Gln Tyr Ala Glu Pro Ser Ala Leu Asn Asp Trp Gly Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 866

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 866

```
Asn Gly Asp Trp Ala Thr Ala Asp Trp Ser Asn Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 867

<21i> 15

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 867

```
Thr His Asp Glu His Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
```

<210> 868

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 868

Met Leu Glu Lys Thr Tyr Thr Thr Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 869

<211> 20

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 869

Trp Ser Asp Pro Leu Thr Arg Asp Ala Asp Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr
1 5 10 15
Ala Leu Pro Leu
20

<210> 870

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 870

```
Ser Asp Ala Phe Thr Thr Gln Asp Ser Gln Ala Met Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 871

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 871

```
Gly Asp Asp Ala Ala Trp Arg Thr Asp Ser Leu Thr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 872

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 872

```
Ala Ile Ile Arg Gln Leu Tyr Arg Trp Ser Glu Met Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 873

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<400> 873

```
Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 874

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 874

```
Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 875

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 875

```
Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
```

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 876

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 876

Gln Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 877

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 877

```
Glu Asn Pro Phe Thr Trp Gln Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 878

<211> 21

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 878

```
Val Thr Pro Phe Thr Trp Glu Asp Ser Asn Val Phe Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 879

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 879

Gln Ile Pro Phe Thr Trp Glu Gln Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 880

<211> 21

<212> Fehérje

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 880

Gln Ala Pro Leu Thr Trp Gln Glu Ser Ala Ala Tyr Tyr Trp Glu Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 881

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 881

Glu Pro Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Lys Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 882

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 882

Thr Thr Thr Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 883

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 883

```
Glu Ser Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 884

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 884

```
Glu Thr Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 885

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 885

```
Glu Ala Thr Phe Thr Trp Ala Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 886

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 886

```
Glu Ala Leu Phe Thr Trp Lys Glu Ser Thr Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 887

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 887

```
Ser Thr Pro Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1               5                  10                  15
Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 888

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 888

```
Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 889

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 889

```
Lys Ala Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Gln Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 890

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 890

```
Ser Thr Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 891

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDB

<400> 891

```
Asp Ser Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 892

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 892

```
Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 893

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 893

```
Gln Thr Ala Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 894

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 894

```
Glu Thr Leu Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 895

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 895

```
Val Ser Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 896

<211> 7

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 896

```
Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5
```

<210> 897

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése foszfotirozil csoport

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése naftilalanil

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 897

```
Xaa Xaa Pro Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10
```

<210> 898

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 898

```
Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
             20
```

<210> 899

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 899

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
  1               5                  10                  15
```

<210> 900

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 900

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 901

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 901

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 902

<211> 21

<212> Fehérje

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 902

```
Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
  1               5                  10                  15
Tyr Ala Leu Pro Leu
            20
```

<210> 903

<211> 18

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 13-as pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 903

```
Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu
  1               5                  10                  15
Pro Leu
```

<210> 904

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 904

Ala Asp Val Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Val Thr Leu Trp Val
1 5 10 15

<210> 905

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 905

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

<210> 906

<211> 18

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 906

```
Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
  1               5                  10                  15
Gly Leu
```

<210> 907

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDB

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése prolil vagy azetidin csoport

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<400> 907

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 908

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése Y, W vagy F

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése prolil vagy azetidin csoport

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<400> 908

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 909

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése Y, W vagy F

<220>

<223> A 2-es pozíció Xaa jelentése E, F, V, W vagy Y

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése prolil vagy azetidin csoport

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése M, F, V, R, Q, K, T, S, D, L, Z vagy E

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése E, L, W, V, H, I, G, A, D, L, Y, N, Q vagy P

<400> 909

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 910

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése V, L, I, E, P, G, Y, M. T vagy D

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése Y, W vagy F

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése E, F, V, W vagy Y

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése prolil vagy azetidin csoport

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése M, F, V, R, Q, K, T. S, D, L, I vagy E

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése E, L, W, V, H, I, G, A, D, L, Y, N, Q vagy P

<400> 910

```
Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
  1               5
```

<210> 911

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 911

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
  1               5                  10                  15
```

<210> 912

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 912

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 913

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 913

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 914

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es peptidben Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 914

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 915

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 915

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 916

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 916

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 917

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése A, D, E, F, G, K, Q, S, T, V vagy Y

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése A, D, G, I, N, P, S, T, V vagy W

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése A, D, G, L, N, P, S, T, W vagy Y

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése A, D, E, F, L, N, R, V vagy Y

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése A, D, E, Q, R, S vagy T

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése H, I, L, P, S, T vagy W

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése A, E, F, K, N, Q, R, S vagy Y

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése D, E, F, Q, R, T vagy W

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése A, D, P, S, T vagy W

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése A, D, G, K, N, Q, S vagy T

<220>

<223> A 11-es pozícióban Xaa jelentése A, E, L, P, S, T, V vagy Y

<220>

<223> A 12-es pozícióban Xaa jelentése V, L, I, E, P, G, Y, M, T vagy D

<220>

<223> A 13-as pozícióban Xaa jelentése Y, W vagy F

<220>

<223> A 14-es pozícióban E, F, V, W vagy Y

<220>

<223> A 16-os pozícióbaqn Xaa jelentése P vagy azetidin csoport

<220>

<223> A 18-as pozícióban Xaa jelentése S, A, V vagy L

<220>

<223> A 19-es pozícióban Xaa jelentése M, F, V, R, Q, K, T, S, D, L, I vagy E

<220>

<223> A 20-as pozícióban Xaa jelentése Q vagy P

<400> 917

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Xaa
 1               5                  10                  15
Tyr Xaa Xaa Xaa Leu
            20
```

<210> 918

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 918

```
Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 1               5                  10                  15
```

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 919

<211> 18

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 919

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15
Gly Leu

<210> 920

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 920

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 921

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 921

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 922

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONIST PEPTID

<400> 922

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 923

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 923

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 924

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 924

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
  1               5                  10                  15
```

<210> 925

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 925

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His
  1               5                  10
```

<210> 926

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 926

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Asn His
1 5 10

<210> 927

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 927

Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His
1 5 10

<210> 928

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<2Z0>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 928

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Glo Xaa Tyr
1 5 10

<210> 929

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<2Z0>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 929

Ala Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 930

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 930

```
Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 931

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 931

```
Phe Glu Ala Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 932

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 932

```
Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 933

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 933

```
Phe Glu Trp Thr Ala Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
```

1 5 10

<210> 934

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 934

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 935

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

HU 203506

<400> 935

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Ala Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 936

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 936

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 937

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 937

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Ala
1 5 10

<210> 938

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 938

Phe Glu Trp Thr Gly Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 939

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban D aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 939

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Glo Xaa Tyr
1 5 10

<210> 940

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 940

Phe Glu Trp Thr Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 941

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban D aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 941

```
Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 942

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése aminoizovajsav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 942

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 943

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentésee szarkozin csoport

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 943

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 944

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése szarkozin csoport

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 944

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 945

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 945

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 946

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban D-aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 946

```
Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 947

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 947

Phe Glu Trp Thr Val Pro Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 948

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentésee acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 948

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Glo Xaa Tyr
1 5 10

<210> 949

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 949

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 950

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 950

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 951

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 951

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 952

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 952

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 953

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 953

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 954

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Artificial Sequaace

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 954

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 955

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 955

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 956

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 956

Ser His Leu Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
1 5 10

<210> 957

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 957

Thr Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
1 5 10

<210> 958

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozicióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 958

Arg Gly Asp Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 959

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 959

```
Asn Met Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
 1               5                  10
```

<210> 960

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 960

```
Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 1               5
```

<210> 961

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 961

Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5

<210> 962

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 962

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 963

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es csoportban Xaa jelentése benzoil-fenilalanin

<400> 963

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
 1               5                  10
```

<210> 964

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<220>

<223> A 11-es pozícióban Xaa jelentése benzoil-L-fenilalanin

<400> 964

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
1 5 10

<210> 965

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-I ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 965

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 966

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 966

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 967

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 967

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 968

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 968

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gla Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 969

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 970

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 970

Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 971

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése p-benzoil-L-fenilalanin

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 971

```
Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 972

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett p-benzoil-L-fenilalanin

214236

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 972

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 973

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 973

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
1 5

<210> 974

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 974

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 975

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<400> 975

Arg Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 976

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 976

Arg Leu Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 977

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Artificial-Sequence

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 977

Arg Leu Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 978

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 978

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 979

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentéseD vagy Y

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése D vagy S

<220>

<223> A 4-es pozícióban Xaa jelentése S, T vagy A

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése S vagy W

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése S vagy Y

<220>

<223> A 7-es pozícióban Xaa jelentése D, Q, E vagy V

<220>

<223> A 8-as pozícióban Xaa jelentése N, S, R, H vagy W

<220>

<223> A 9-es pozícióban Xaa jelentése F vagy L

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése D, N, S vagy L

<220>

<223> A 11-es pozícióban Xaa jelentése L, I, Q, M vagy A

<400> 979

Xaa Asn Xaa xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 980

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 980

```
Asp Asn Ser Ser Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Leu
 1               5                  10
```

<210> 981

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 981

```
Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Ala
 1               5                  10
```

<210> 982

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 982

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 983

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 983

Pro Ala Arg Glu Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Ile Trp
1 5 10 15
Cys

<210> 984

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 984

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

<210> 985

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 985

Ser Gln Ile Pro Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Gln Ser Phe Leu Leu His
1 5 10 15
Gly

<210> 986

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 986

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

<210> 987

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 987

Glu Gln Ile Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp His Phe Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210> 988

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 988

Thr Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr
1 5 10 15
Tyr

<210> 989

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 989

Thr Tyr Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Met Ser
1 5 10 15

<210> 990

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 990

Thr Met Thr Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser
1 5 10 15

<210> 991

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 991

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Ala Asn Leu Val Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Gln

<210> 992

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 992

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Ala Gln Tyr Pro
1 5 10 15
Asp

<210> 993

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 993

His Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr Tyr Thr
1 5 10 15
Pro

<210> 994

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 994

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

<210> 995

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 995

Gln Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
1 5 10 15
Ala

<210> 996

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 996

Asn Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
1 5 10 15
Thr

<210> 997

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 997

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Asn His Asn
1 5 10 15
Leu

<210> 998

<211> 17

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-l ANTAGONISTA PEPTID

<400> 998

His Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Gln Gln Gly Trp
1 5 10 15
His

<210> 999

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 999

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

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1000

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1000

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1001

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1001

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1002

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése foszfotirozin

<220>

<223> A 2-es pozícióban Xaa jelentése naftilalanin

<220>

<223> A 3-as pozícióban Xaa jelentése foszfotirozin

<220>

<223> Az 5-ös pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1002

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 1003

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1003

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1004

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1004

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1005

<211> 19

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1005

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

Asp Asn His

<210> 1006

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1006

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1007

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> At poaitioa 10, Xaa=azetidiae

<400> 1007

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1008

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1008

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1009

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1009

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1010

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1010

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1011

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1011

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1012

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1012

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1013

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1013

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1014

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1014

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1015

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidín csoport

<400> 1015

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1016

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidín csoport

<400> 1016

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Kaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 1017

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1017

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1018

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1018

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1019

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1019

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1020

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1020

```
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 1021

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése D aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1021

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1022

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése D aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidín csoport

<400> 1022

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 1023

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PEPTID

<220>

<223> Az 1-es pozícióban Xaa jelentése acetilezett phe

<220>

<223> A 6-os pozícióban Xaa jelentése D aminosav

<220>

<223> A 10-es pozícióban Xaa jelentése azetidin csoport

<400> 1023

```
Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1               5                  10
```

<210> 1024

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1024

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
1 5 10 15
Tyr Lys Gly Gly
20

<210> 1025

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1025

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly
20

<210> 1026

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO-MIMETIKUS PEPTID

<400> 1025

```
Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
  1               5                  10                  15
Pro Leu Gly Gly
             20
```

<210> 1027

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1027

```
Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys
  1               5                  10
```

<210> 1028

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1028

```
Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys
 1               5                  10
```

<210> 1029

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1029

```
Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
 1               5                  10                  15
Pro Gly Gly Gly
            20
```

<210> 1030

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUS PEPTID

<400> 1030

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
1 5 10 15
Pro Leu Gly Gly
20

<210> 1031

<211> 5

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1031

Cys Asn Gly Arg Cys

1 5

<210> 1032

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TPO MIMETIKUM

<400> 1032

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 1033

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1033

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Phe
20

<210> 1034

<211> 26

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1034

```
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10                  15
Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Phe
            20                  25
```

<210> 1035

<211> 19

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1035

```
Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
 1               5                  10                  15
Pro Gly Gly
```

<210> 1036

<211> 18

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1036

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln

<210> 1037

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1037

Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15
Pro Leu Arg Gly
20

<210> 1038

<211> 22

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1038

```
Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
 1               5                  10                  15
Arg Pro Ser Pro Lys Ala
            20
```

<210> 1039

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1039

```
Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10
```

<210> 1040

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1040

```
Tyr Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys
 1               5                  10
```

<210> 1041

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1041

```
Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1               5                  10
```

<210> 1042

<211> 40

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1042

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
1 5 10 15

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40

<210> 1043

<211> 5

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:EPO MIMETIKUM

<400> 1043

Asp Leu Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 1044

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Desczíption öf Mesterséges szekvencia:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1044

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu
1 5 10

<210> 1045

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF ANTAGONISTA

<400> 1045

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser
1 5 10 15

Leu Gly His Arg Pro
20

<210> 1046

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF ANTAGONISTA

<400> 1046

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Phe
20

<210> 1047

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA

<400> 1047

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 1048

<211> 21

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA

<400> 1048

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Phe

20

<210> 1049

<211> 25

<21Z> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: VEGF ANTAGONISTA

<400> 1049

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met
1 5 10 15

Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
20 25

<210> 1050

<211> 25

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: VEGF ANTAGONISTA

<400> 1050

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Phe
20 25

<210> 1051

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR

<400> 1051

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10 15

<210> 1052

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR

<400> 1052

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly Phe
1 5 10 15

<210> 1053

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEETID

<400> 1053

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr
1 5 10

<210> 1054

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1054

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr
1 5

<210> 1055

<211> 757

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF-ALPHA INHIBITOR

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(747)

<400> 1055

```
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc 48
    Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
      1               5                  10                  15

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                  20                  25                  30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
              35                  40                  45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
          50                  55                  60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
      65                  70                  75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
  80                  85                  90                  95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                 100                 105                 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
             115                 120                 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
         130                 135                 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 480
```

```
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145                 150                 155
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt gac ttc ctg ccg cac tac 720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr
    225                 230                 235
aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt ccg taatggatcc                  757
Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
240                 245
```

<210> 1056

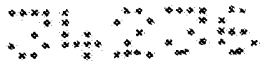
<211> 248

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF-ALPHA INHIBITOR

<400> 1056



Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys
225 230 235 240
Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro

<210> 1057

<211> 761

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ALPHA INHIBITOR Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(747)

<400> 1057

```
cat atg gac ttc ctg ccg cac tac aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt 48
    Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg
      1               5                  10                  15

ccg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca 96
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
                  20                  25                  30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa 144
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
              35                  40                  45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 192
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
          50                  55                  60
```

gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 240
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 288
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
80 85 90 95

cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 336
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 384
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 432
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 480
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
145 150 155

acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 528
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
160 165 170 175

agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 576
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

```
tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 624
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            195                 200                 205

tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc 672
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        210                 215                 220

ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    225                 230                 235

aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc gcgg             761
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240                 245
```

<210> 1058

<211> 248

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ALPHA INHIBITOR Fc

<400> 1058

```
Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
 1               5                  10                  15

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20                  25                  30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        35                  40                  45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
```

50 55 60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165 170 175

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195 200 205

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210 215 220

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 1059

<211> 763

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc IL-1 ANTAGONISTA

<220>

<221> CDS

<222> (4) .. (747)

<400> 1059

```
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc 48
    Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
      1               5                  10                  15
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                 20                  25                  30
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
             35                  40                  45
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
         50                  55                  60
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
     65                  70                  75
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 80                  85                  90                  95
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                100                 105                 110
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384
```

```
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            115                 120                 125
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        130                 135                 140
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    145                 150                 155
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt ttc gaa tgg acc ccg ggt 720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly
    225                 230                 235
tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg ctg taatggatcc ctcgag          763
Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
240                 245
```

<210> 1060

<211> 248

<212> FEHÉRJE

NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

PC 20050006

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc IL-1 ANTAGONISTA

<400> 1060

Met	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
1				5					10					15	
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
			20					25					30		
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
		35					40					45			
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
	50					55					60				
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
65					70					75					80
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
				85					90					95	
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
		115					120					125			
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
	130					135					140				
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
145					150					155					160
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
				165					170					175	
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
			180					185					190		
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
		195					200					205			

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr
225 230 235 240
Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
245

<210> 1061

<211> 757

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4) .. (747)

<400> 1061

cat atg ttc gaa tgg acc ccg ggt tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg 48
Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro
1 5 10 15
ctg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca 96
Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa 144
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

```
                35                  40                  45
ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 192
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        50                  55                  60
gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 240
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    65                  70                  75
gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 288
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
80                  85                  90                  95
cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 336
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                100                 105                 110
cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 384
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            115                 120                 125
gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 432
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        130                 135                 140
ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 480
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
    145                 150                 155
acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 528
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
160                 165                 170                 175
agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 576
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                180                 185                 190
tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 624
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            195                 200                 205
tac agc aag ctc acc gtg gac aag aga agg tgg cag cag ggg aac gtc 672
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

```
ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    225                 230                 235
aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc                 757
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240                 245
```

<210> 1062

<211> 248

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA Fc

<400> 1062

```
Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            20                  25                  30
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        35                  40                  45
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    50                  55                  60
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65                  70                  75                  80
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                85                  90                  95
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            100                 105                 110
```

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
115 120 125
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
130 135 140
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
145 150 155 160
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
165 170 175
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
180 185 190
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
195 200 205
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
210 215 220
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
225 230 235 240
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 1063

<211> 773

<212> DNS

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA

<220>

<221> CDS

<222> (4) .. (759)

<400> 1063

```
cat atg gac aaa act cac aca tgt cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 48
    Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
      1               5                  10                  15
ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                 20                  25                  30
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
             35                  40                  45
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
         50                  55                  60
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
     65                  70                  75
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 80                  85                  90                  95
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                100                 105                 110
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            115                 120                 125
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
        130                 135                 140
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
```

```
     145                 150                 155
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160                 165                 170                 175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                180                 185                 190
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220
ctg tct ccg ggt aaa ggt ggt ggt ggt ggt gtt gaa ccg aac tgt gac 720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp
    225                 230                 235
atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa tgt ttt gaa cgt ctg taactcgagg 769
Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
240                 245                 250
atcc                                                        773
```

<210> 1064

<211> 252

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA

<400> 1064

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
```

1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

130 135 140

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

210 215 220

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile

225 230 235 240

His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu

245 250

<210> 1065

<211> 773

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)...(759)

<400> 1065

```
cat atg gtt gaa ccg aac tgt gac atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa 48
    Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu
      1               5                  10                  15
tgt ttt gaa cgt ctg ggt ggt ggt ggt ggt gac aaa act cac aca tgt 96
Cys Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
                  20                  25                  30
cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc 144
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
              35                  40                  45
ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag 192
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
          50                  55                  60
gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag 240
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
      65                  70                  75
ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag 288
```

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
80 85 90 95

ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc 336
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
100 105 110

acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag 384
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
115 120 125

gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa 432
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
130 135 140

gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc 480
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
145 150 155

cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa 528
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
160 165 170 175

ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag 576
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
180 185 190

ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc 624
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
195 200 205

tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag 672
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
210 215 220

cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac 720
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
225 230 235

cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taactcgagg 769
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240 245 250

atcc

773

<210> 1066

<211> 252

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA Fc

<400> 1066

Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys
1 5 10 15
Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
20 25 30
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
35 40 45
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
50 55 60
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
65 70 75 80
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
85 90 95
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
100 105 110
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
115 120 125
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
130 135 140
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
145 150 155 160

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
165 170 175
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
180 185 190
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
195 200 205
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
210 215 220
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
225 230 235 240
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 1067

<211> 748

<212> DNS

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-MMP INHIBÍTOR

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(732)

<400> 1067

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct cag gaa ctc 48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
1 5 10 15

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg 192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
65 70 75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
80 85 90 95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
100 105 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
130 135 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
160 165 170 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

180 185 190

```
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            195                 200                 205
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        210                 215                 220
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt tgc acc acc cac tgg ggt 720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly
    225                 230                 235
ttc acc ctg tgc taatggatcc ctcgag                               748
Phe Thr Leu Cys
240
```

<210> 1068

<211> 243

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:FC-MMP INHIBITOR

<400> 1068

```
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60
```

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe
225 230 235 240
Thr Leu Cys

<210> 1069

<211> 763

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(753)

<400> 1069

```
cat atg tgc acc acc cac tgg ggt ttc acc ctg tgc ggt gga ggc ggt 48
    Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly
     1               5                  10                  15
ggg gac aaa ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct 96
Gly Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                20                  25                  30
tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc 144
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            35                  40                  45
cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca 192
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        50                  55                  60
tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac 240
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    65                  70                  75
tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg 288
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
80                  85                  90                  95
gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc 336
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                100                 105                 110
ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc 384
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
```

115 120 125

aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa 432
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
130 135 140

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat 480
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
145 150 155

gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc 528
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
160 165 170 175

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag 576
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
180 185 190

aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc 624
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
195 200 205

ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg 672
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
210 215 220

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac 720
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
225 230 235

acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 763
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240 245 250

<210> 1070

<211> 250

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR Fc

<400> 1070

```
Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly
 1               5                  10                  15
Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            20                  25                  30
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        35                  40                  45
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    50                  55                  60
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
65                  70                  75                  80
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                85                  90                  95
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        115                 120                 125
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    130                 135                 140
Glo Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
145                 150                 155                 160
Leu Thr Lys Asn Glo Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                165                 170                 175
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            180                 185                 190
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        195                 200                 205
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 1071

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1071

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 1072

<211> 13

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1072

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys
1 5 10

<210> 1073

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1073

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys
1 5

<210> 1074

<211> 6

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

214236

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1074

Asn Gly Arg Ala His Ala
1 5

<210> 1075

<211> 5

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<220>

<221> CDS

<222> (10)..(189)

<400> 1075

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 1076

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1076

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 1077

<211> 7

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1077

Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys
1 5

<210> 1078

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1078

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg
1 5

<210> 1079

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN KÖTŐ PEPTID

<400> 1079

Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 1080

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 1080

Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg
1 5 10

<210> 1081

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 1081

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp
1 5 10

<210> 1082

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 1082

Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly
1 5 10

<210> 1083

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTFGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 1083

Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp
1 5 10

<210> 1084

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:INTEGRIN-KÖTŐ PEPTID

<400> 1084

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

<210> 1085

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNF-ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1085

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

<210> 1086

<211> 18

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1086

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Gly Glu
1 5 10 15
Glu Ser

<210> 1087

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1087

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Val Ala Asp Asp Asn Gly Met Cys Val
1 5 10 15

Thr Glu Ala Gln
20

<210> 1088

<211> 19

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1088

Gly Trp Asp Glu Cys Asp Val Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15
Ala Gly Val

<210> 1089

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1089

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1090

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1090

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1091

<211> 19

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1091

Gly Gly Asn Glu Cys Asp Ile Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15
Glu Arg Leu

<210> 1092

<211> 16

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:VEGF ANTAGONISTA PEPTID

<400> 1092

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu
1 5 10 15

<210> 1093

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1093

214236

Cys Leu Arg Ser Gly Xaa Gly Cys
1 5

<210> 1094

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1094

Cys Xaa Xaa His Trp Gly Phe Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 1095

<211> 5

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1095

Cys Xaa Pro Xaa Cys
1 5

<210> 1096

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1096

```
Cys Arg Arg His Trp Gly Phe Glu Phe Cys
 1               5                  10
```

<210> 1097

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1097

```
Ser Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Ser
 1               5                  10
```

<210> 1098

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MMP INHIBITOR PEPTID

<400> 1098

Cys Ser Leu His Trp Gly Phe Trp Trp Cys
1 5 10

<210> 1099

<211> 15

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:SZÉNHIDRÁT (GDI ALPHA) MIMETIKUS PEPTID

<400> 1099

Trp His Trp Arg His Arg Ile Pro Leu Gln Leu Ala Ala Gly Arg
1 5 10 15

<210> 1100

<211> 6

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ PEPTID

<400> 1100

Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1101

<211> 8

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ PEPTID

<400> 1101

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1102

<211> 11

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ FEHÉRJE

<400> 1102

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val Gly Gly Cys
1 5 10

<210> 1103

<211> 6

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ FEHÉRJE

<400> 1103

Lys Asp Lys Ala Thr Phe
1 5

<210> 1104

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ FEHÉRJE

<400> 1104

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp
1 5 10

<210> 1105

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Artificial Ssquence

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ PEPTID

<400> 1105

```
Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Cys
 1               5                  10
```

<210> 1106

<211> 6

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ PEPTID

<400> 1106

```
Thr Leu Arg Val Tyr Lys
 1               5
```

<210> 1107

<211> 9

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-2 GP1AB KÖTŐ FEHÉRJE

<400> 1107

Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
1 5

<210> 1108

<211> 10

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:BETA-3 GP1AB KÖTŐ FEHÉRJE

<400> 1108

Cys Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
1 5 10

<210> 1109

<211> 14

<212> FEHÉRJE

<213> Artificial saquaace

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MEMBRÁN TRANSZPORT PEPTID

<400> 1109

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
1 5 10

<210> 1110

<211> 12

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MEMBRÁN TRANSZPORT PEPTID

<400> 1110

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly

1 5 10

<210> 1111

<211> 27

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:MEMBRÁN TRANSZPORT PEPTID

<400> 1111

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15
Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 1112

<211> 22

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> Dsscription of Artificial Sequaace:FC PCR PRIMER

<400> 1112

aacataagta cctgtaggat cg 22

<210> 1113

<211> 81

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF ALPHA PCR PRIMER

<224>

<221> CDS

<222> (1)..(126)

<400> 1113

ccg cgg atc cat tac gga cgg tga ccc aga gag gtg ttt ttg tag tgc 48
Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg Pro Arg Glu Val Phe Leu Cys
1 5 10 15

ggc agg aag tca cca cca cct cca cct tta ccc 81
Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro
20 25

<210> 1114

<211> 7

<212> FEHÉRJE

<213> mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF ALPHA PCR PRIMER

<400> 1114

Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg
1 5

<210> 1115

<211> 6

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása: Fc-TNF ALPHA PCR PRIMER

<400> 1115

Pro Arg Glu Val Phe Leu
1 5

<210> 1116

<211> 12

<2I2> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TNF ALPHA PCR PRIMeR

<400> 1116

Cys Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro
1 5 10

<210> 1117

<211> 81

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:TNP-ALPHA INHIBITOR-Fc PCR PRIMER

<400> 1117

gaataacata tggactttcct gccgcactac aaaaacacct ctctgggtca ccgtccgggt 60
ggaggcggtg gggacaaaac t 81

<210> 1118

<211> 81

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA PCR PRIMER

<400> 1118

ccgcggatcc attacagcgg cagagcgtac ggctgccagt aacccggggt ccattcgaaa 60
ccaccaccte cacctttacc c 81

<210> 1119

<211> 81

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:IL-1 ANTAGONISTA Fc PCR PRIMER

<400> 1119

gaataacata tgttcgaatg gacccgggt tactggcagc cgtacgctct gccgctgggt 60
ggaggcggtg gggacaaaac t 81

<210> 1120

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA OLIGONUKLEOTID

<400> 1120

gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgttttga acgtctg 57

<210> 1121

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA OLIGONUKLEOTID

<400> 1121

cagacgttca aaacattccc attcccacat aacatggatg tcacagttcg gttcaac 57

<210> 1122

<211> 57

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA PCR TEMPLÁT

<400> 1122

gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgttttga acgtctg 57

<210> 1123

<211> 48

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 1123

atttgattct agaaggagga ataacatatg gacaaaactc acacatgt 48

<210> 1124

<211> 51

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc PRIMER

<400> 1124

gtcacagttc ggttcaacac caccaccacc acctttaccc ggagacaggg a 51

<210> 1125

<211> 54

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA PCR PRIMER

<400> 1125

tccctgtctc cgggtaaagg tggtggtggt ggtgttgaac cgaactgtga catc 54

<210> 1126

<211> 39

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA PCR PRIMER

<400> 1126

```
ccgcggatcc tcgagttaca gacgttcaaa acattccca                39
```

<210> 1127

<211> 48

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA PCR PRIMER

<400> 1127

```
atttgattct agaaggagga ataacatatg gttgaaccga actgtgac          48
```

<210> 1128

<211> 51

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-VEGF ANTAGONISTA PCR PRIMER

<400> 1128

acatgtgtga gttttgtcac caccaccacc acccagacgt tcaaaacatt c 51

<210> 1129

<211> 51

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: Fc-PCR PRIMER

<400> 1129

gaatgttttg aacgtctggg tggtggtggt ggtgacaaaa ctcacacatg t 51

<210> 1130

<211> 39

<212> DNS

<213> mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: Fc-PCR PRIMER

<400> 1130

ccgcggatcc tcgagttatt tacccggaga cagggagag 39

<210> 1131

<211> 66

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223>A mesterséges szekvencia leírása: Fc-MMP INHIBÍTOR PCR PRIMER

<400> 1131

ccgcggatcc attagcacag ggtgaaaccc cagtgggtgg tgcaaccacc acctccacct 60
ttaccc 66

<210> 1132

<211> 63

<212> DNS

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása: MMP INHIBÍTOR-Fc PCR PRIMER

<400> 1132

gaataacata tgtgcaccac ccactggggt ttcaccctgt gcggtggagg cggtggggac 60
aaa 63

<210> 1133

<211> 20

<212> FEHÉRJE

<213> Mesterséges szekvencia

<220>

<223> A mesterséges szekvencia leírása:Fc-TMP

<400> 1133

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
1 5 10 15
Ala Ala Arg Ala
20

SZGK
Szabadalmi
Ügyvivői Iroda

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b \qquad \text{I}$$

általános képletű készítmény, ahol:

F^1 jelentése egy Fc domén;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható lehet: $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$ és $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$,

P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül gyógyászatilag aktív peptidek randomizált szekvenciái;

L^1, L^2, L^3 és L^4 jelentése egymástól függetlenül linker; és

a, b, c, d, e és f jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy a és b közül legalább az egyik értéke 1, és ahol a "peptid" kifejezés 2-40 aminosavat tartalmazó molekulát takar és ahol X^1 és X^2 jelentése natív fehérjétől eltérő.

2. Az 1. igénypont szerinti

$$X^1\text{-}F^1 \qquad \text{II}$$

vagy

$$F^1\text{-}X^2 \qquad \text{III}$$

általános képletű készítmény.

3. Az 1. igénypont szerinti

$$F^1\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1 \qquad \text{IV}$$

általános képletű készítmény.

4. Az 1. igénypont szerinti

$$F^1-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2 \qquad V$$

általános képletű készítmény.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amiben F^1 jelentése IgG Fc domén.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amiben F^1 jelentése IgG Fc domén.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amiben F^1 tartalmazza a 2. számú szekvenciát.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amiben X^1 és X^2 egy interleukin-1 antagonista peptid-szekvenciát tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, amiben az interleukin-1 antagonista peptid-szekvenciát az alábbiak közül választhatjuk ki: 212. számú szekvencia, 907. számú szekvencia, 908. számú szekvencia, 909. számú szekvencia, 910. számú szekvencia, 917. számú szekvencia és 979. számú szekvencia.

10. A 8. igénypont szerinti készítmény, amiben az interleukin-1 antagonista peptid-szekvenciát az alábbiak közül választhatjuk ki: 213-271. számú szekvencia, 671-906. számú szekvencia; 911-916. számú szekvencia, 918-1023. számú szekvencia.

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül randomizált EPO-mimetikus peptid szekvencia.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, ahol az EPO-mimetikus peptid szekvenciáját az 5. táblázatból választjuk ki.

13. A 11. igénypont szerinti készítmény, ami az alábbi csoportból választható szekvenciát tartalmaz: 83. számú szekvencia, 84. számú szekvencia, 85. számú szekvencia, 124. számú szekvencia, 419. számú szekvencia, 420. számú szekvencia, 421. számú szekvencia és 461. számú szekvencia.

14. A 11. igénypont szerinti készítmény, ami az alábbi csoportból választható szekvenciát tartalmaz: 339. számú szekvencia és 340. számú szekvencia.

15. A 11. igénypont szerinti készítmény, ami az alábbi csoportból választható szekvenciát tartalmaz: 20. számú szekvencia és 22. számú szekvencia.

16. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül randomizált TPO-mimetikus peptid szekvencia.

17. A 16. igénypont szerinti készítmény, ahol az TPO-mimetikus peptid szekvenciáját a 6. táblázatból választjuk ki.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, ami az alábbi csoportból választható szekvenciát tartalmaz: 6. számú szekvencia és 12. számú szekvencia.

19. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül randomizált TNF-antagonista peptid szekvencia

20. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül randomizált GCSF-mimetikus peptid szekvencia

21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti készítményt kódoló DNS szekvencia.

22. Expressziós vektor, ami a 21. igénypont szerinti DNS-t tartalmazza.

23. Gazdasejt, ami a 22. igénypont szerinti expressziós vektort tartalmazza.

24. A 23. igénypont szerinti sejt, ami egy *Escherichia coli* sejt.

25. Gyógyászati készítmény, amely az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti készítményt tartalmazza egy gyógyászatilag elfogadható hígítószerrel, konzerválószerrel, oldódást segítő szerrel, emulgeátorral, adjuvánssal és/vagy hordozóval együtt.

26. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti készítmény terápiás vagy profilaktikus szerként történő alkalmazásra.

27. Eljárás egy gyógyászatilag aktív vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy az alábbi lépéseket alkalmazzuk:

a) legalább egy randomizált peptidet választunk ki, ami befolyásolja a számunkra érdekes peptid aktivitását; és

b) egy gyógyászati ágenst készítünk, ami legalább egy Fc domént tartalmaz, amely kovalens kötéssel kapcsolódik a kiválasztott peptid vagy peptidek legalább egy aminosav szekvenciájához

ahol a "peptid" jelentése egy 2-40 aminosavat tartalmazó molekula.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a peptidet egy olyan eljárás során választjuk ki, aminek során egy fágbemutató könyvtárat, egy *Escherichia coli* bemutató könyvtárat, egy riboszómális könyvtárat vagy egy kémiai peptid könyvtárat vizsgálunk át.

29. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptid egy randomizált EPO-mimetikus peptid.

30. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptid egy randomizált TPO-mimetikus peptid.

31. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptid egy randomizált IL-1 antagonista peptid.

32. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptid egy randomizált GCSF mimetikus peptid.

33. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptid egy randomizált TNF-antagonista peptid.

34. A 27. vagy 28. igénypont szerinti eljárás, ahol a peptidet a 4-20 táblázatokból választjuk.

35. A 27-34. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az előállított vegyület

a

$$(X^1)_a\text{-}F^1\text{-}(X^2)_b \qquad \text{I}$$

általános képletű vegyület, vagy annak multimere, ahol:

F^1 jelentése egy Fc domén;

X^1 és X^2 jelentése egymástól függetlenül az alábbi csoportból választható lehet: $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P\text{-}(L^1)_d\text{-}P^2$, $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3$ és $\text{-}(L^1)_c\text{-}P^1\text{-}(L^2)_d\text{-}P^2\text{-}(L^3)_e\text{-}P^3\text{-}(L^4)_f\text{-}P^4$,

P^1, P^2, P^3 és P^4 jelentése egymástól függetlenül gyógyászatilag aktív peptidek randomizált szekvenciái;

L^1, L^2, L^3 és L^4 jelentése egymástól függetlenül linker; és

a, b, c, d, e és f jelentése egymástól függetlenül 0 vagy 1, azzal a feltétellel, hogy a és b közül legalább az egyik értéke 1, és ahol X^1 és X^2 jelentése natív fehérjétől eltérő.

36. A 35. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az előállított vegyület

az

$$X^1\text{-}F^1 \qquad \text{II}$$

vagy

$$F^1\text{-}X^2 \qquad \text{III}$$

általános képletű vegyület.

133930

37. A 35. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az előállított vegyület

az

$$F^1-(L^1)_c-P^1 \qquad IV$$

vagy az

$$F^1-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2 \qquad V$$

általános képletű vegyület.

38. A 27-37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az F^1 egy IgG Fc domén.

39. A 27-37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az F^1 egy IgG1 Fc domén.

40. A 27-37. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az F^1 a 2. számú szekvenciát tartalmazza.

A meghatalmazott

Szentpéteri Zsolt
okleveles ügyvivő
SBGK Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 46 [illegible] Fax: 461-1099
Email: szentpeteri_zs@sbgk.hu

MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

P02 03506

1. ábra

peptid szelekció

↓

peptid optimalizálás

↓

Fc-peptid DNS konstrukció készítése

↓

A konstrukció expressziós vektorba építése

↓

A gazdasejt transzfekciója a vektorral

↓

a vektor expressziója a gazdasejtben

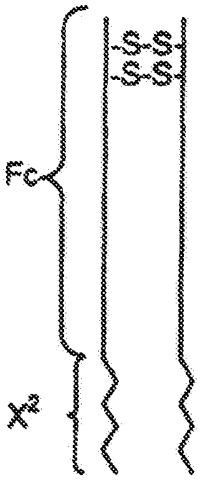
↓

Fc multimer képződése a gazdasejtben

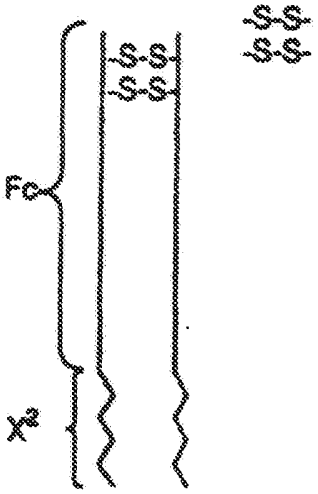
↓

az Fc multimer izolálása a gazdasejtből

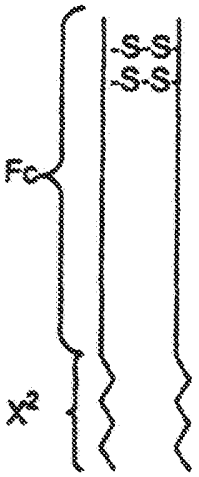
2A. ábra



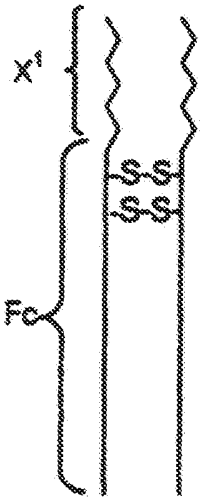
2B. ábra



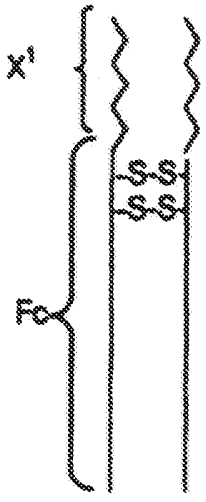
2C. ábra



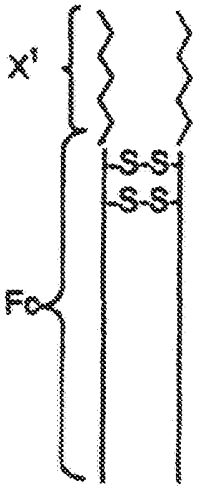
2D. ábra



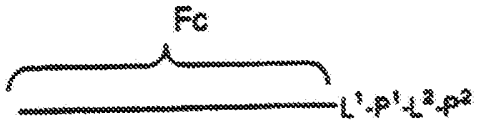
2E. ábra



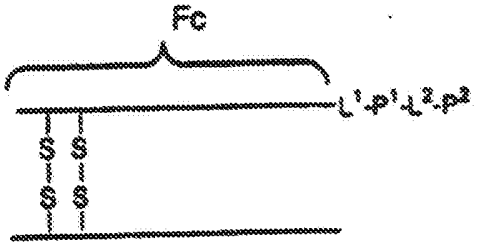
2F. ábra



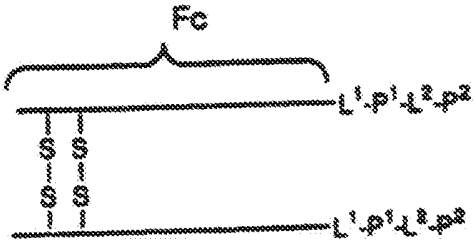
3A. ábra



3B. ábra



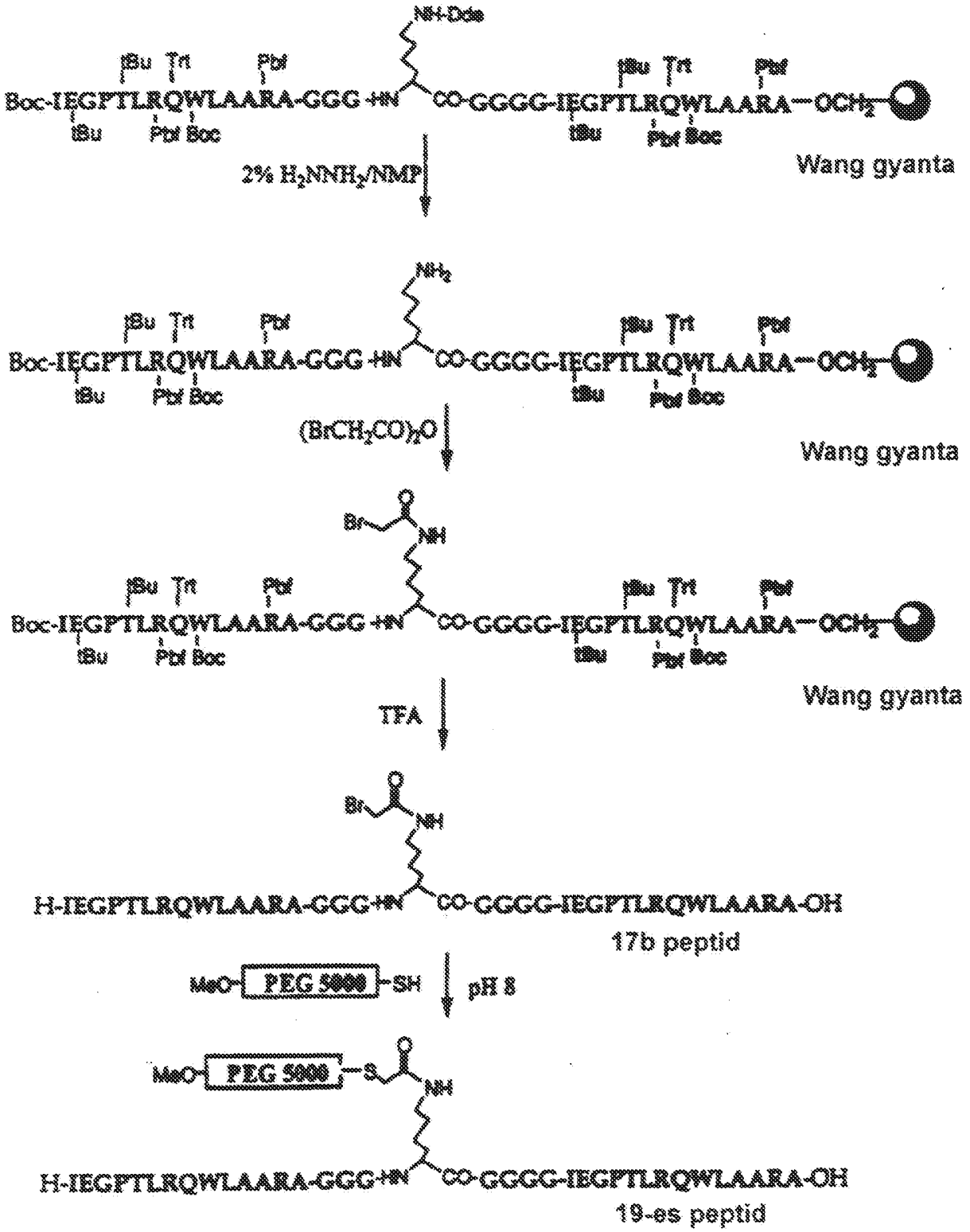
3C. ábra



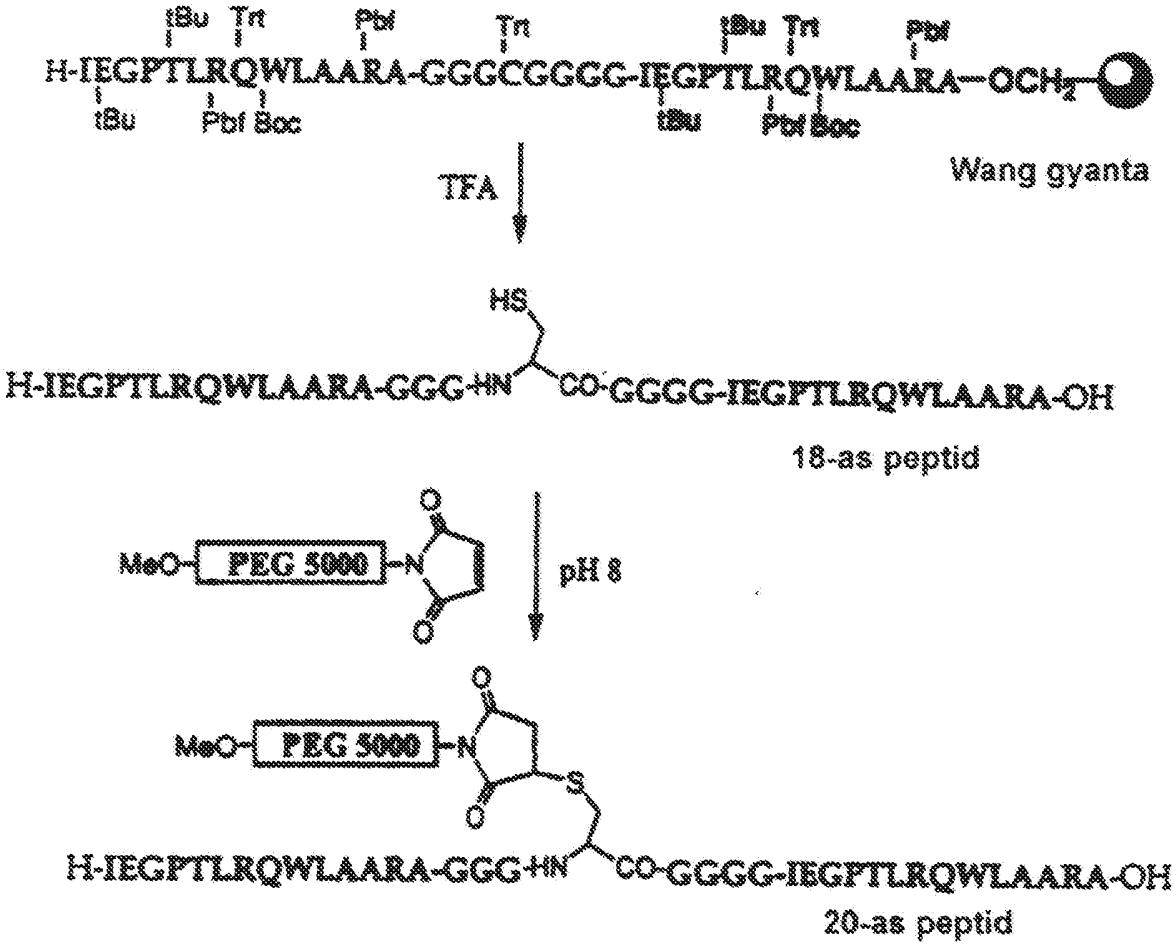
4. ábra

```
                ATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCGTCA
             1  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+   60
                TACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGT

a               M  D  K  T  H  T  C  P  P  C  P  A  P  E  L  L  G  G  P  S  .

                GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
            61  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  120
                CAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAG

a               V  F  L  F  P  P  K  P  K  D  T  L  M  I  S  R  T  P  E  V  .

                ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
           121  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  180
                TGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCAC

a               T  C  V  V  V  D  V  S  H  E  D  P  E  V  K  F  N  W  Y  V  .

                GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG
           181  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  240
                CTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGC

a               D  G  V  E  V  H  N  A  K  T  K  P  R  E  E  Q  Y  N  S  T  .

                TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
           241  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  300
                ATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATG

a               Y  R  V  V  S  V  L  T  V  L  H  Q  D  W  L  N  G  K  E  Y  .

                AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
           301  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  360
                TTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGG

a               K  C  K  V  S  N  K  A  L  P  A  P  I  E  K  T  I  S  K  A  .

                AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
           361  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  420
                TTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGG

a               K  G  Q  P  R  E  P  Q  V  Y  T  L  P  P  S  R  D  E  L  T  .

                AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
           421  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  480
                TTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCAC

a               K  N  Q  V  S  L  T  C  L  V  K  G  F  Y  P  S  D  I  A  V  .

                GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC
           481  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  540
                CTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGACCTG

a               E  W  E  S  N  G  Q  P  E  N  N  Y  K  T  T  P  P  V  L  D  .

                TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
           541  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  600
                AGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTC

a               S  D  G  S  F  F  L  Y  S  K  L  T  V  D  K  S  R  W  Q  Q  .

                GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
           601  ----------+---------+---------+---------+---------+---------+  660
                CCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTC

a               G  N  V  F  S  C  S  V  M  H  E  A  L  H  N  H  Y  T  Q  K

                ACCCTCTCCCTGTCTCCCGGTAAA
           661  ----------+---------+----  684
                TGGGAGAGGGACAGAGGCCCATTT
```

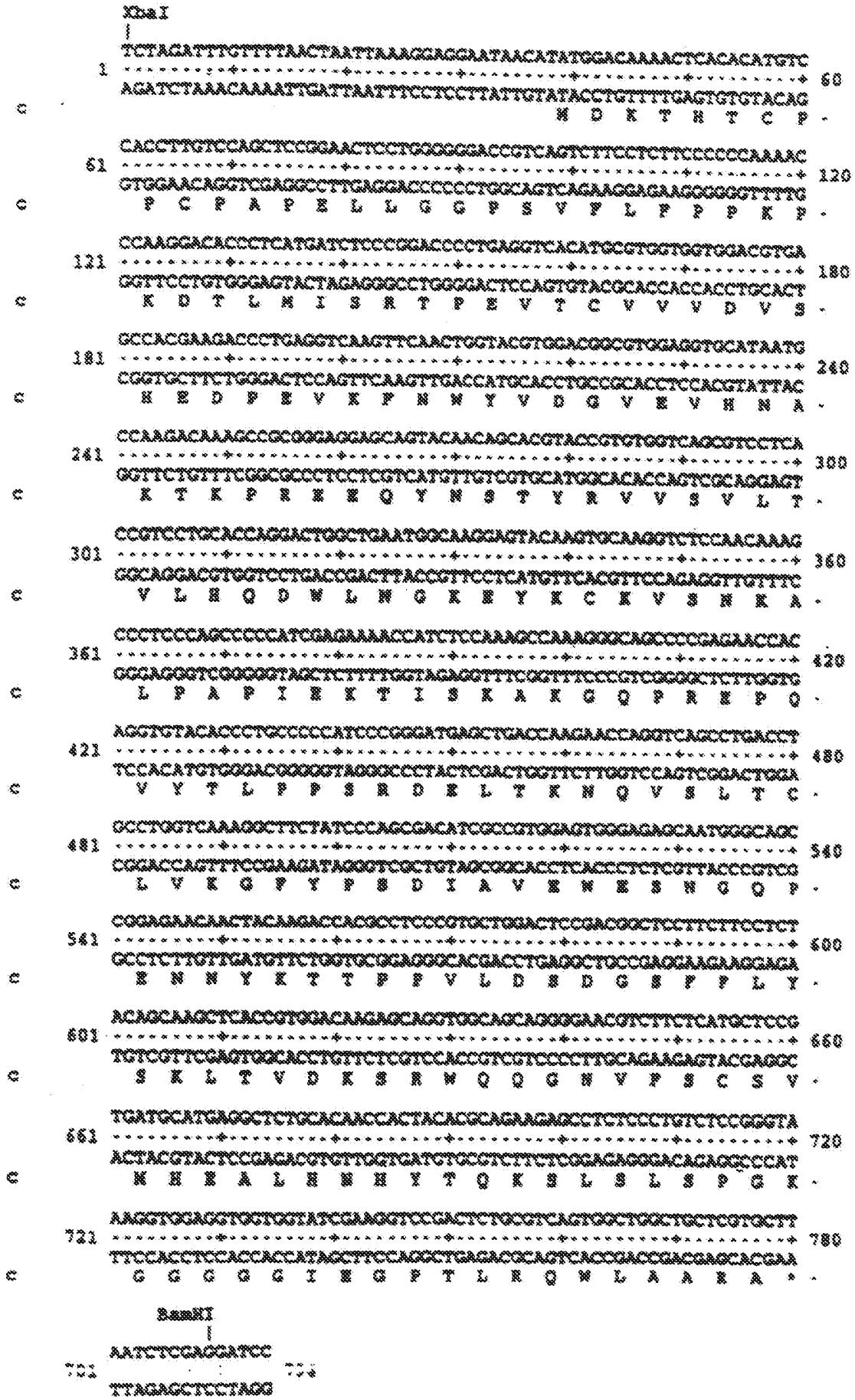
5. ábra


NH-Dde
Boc-IEGPTLRQWLAARA-GGG
CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA—OCH2
Wang gyanta
2% H2NNH2/NMP
NH2
(BrCH2CO)2O
Br
NH
TFA
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG
CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
17b peptid
MeO—PEG 5000—SH
pH 8
MeO—PEG 5000—S
19-es peptid

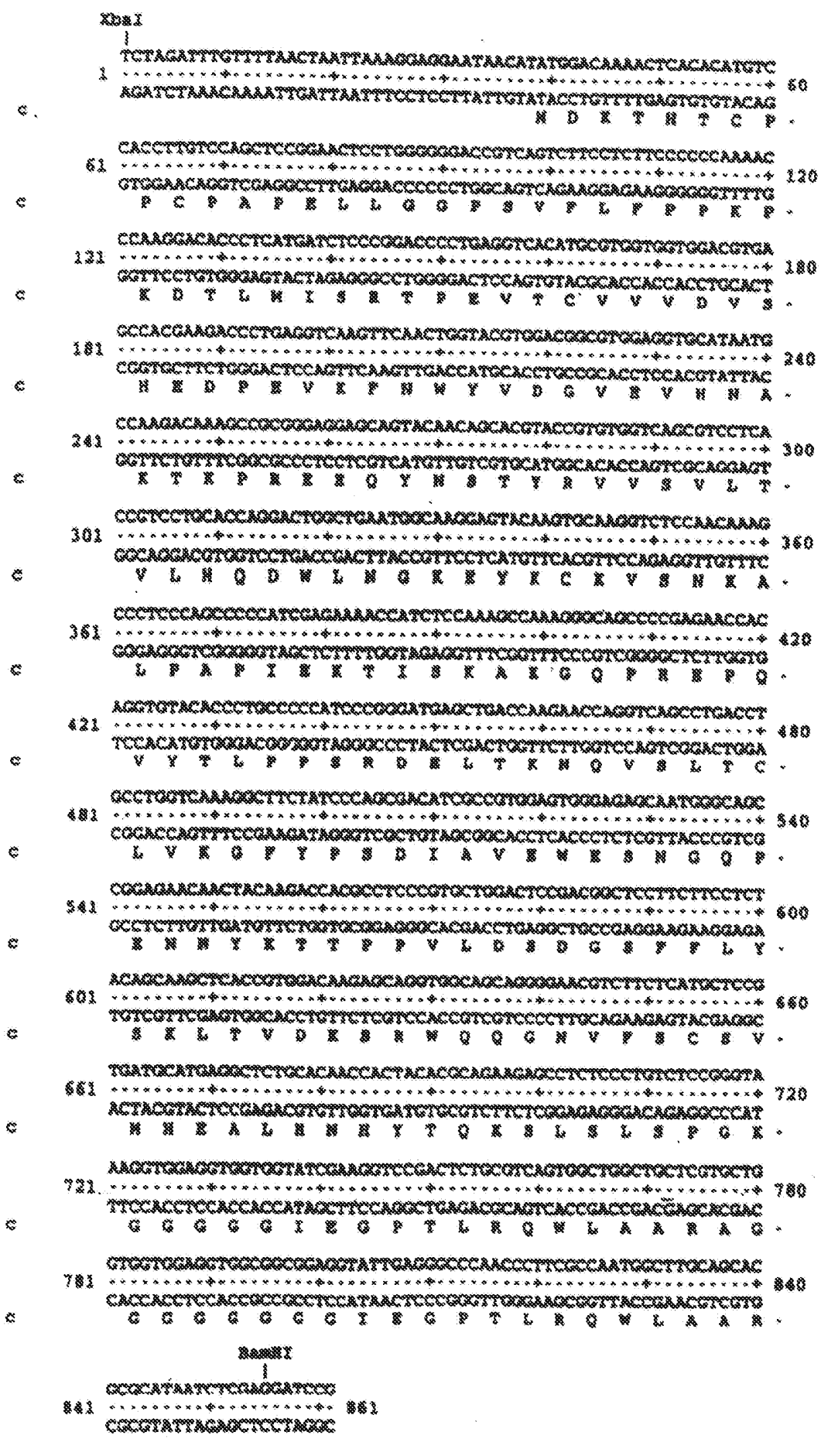
6. ábra


tBu Trt Pbf Trt tBu Trt Pbf
H-IEGPTLRQWLAARA-GGGCGGGG-IEGPTLRQWLAARA—OCH2—
tBu Pbf Boc tBu Pbf Boc
Wang gyanta
TFA
HS
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
18-as peptid
MeO-PEG 5000-N
pH 8
MeO-PEG 5000-N
S
H-IEGPTLRQWLAARA-GGG-HN CO-GGGG-IEGPTLRQWLAARA-OH
20-as peptid

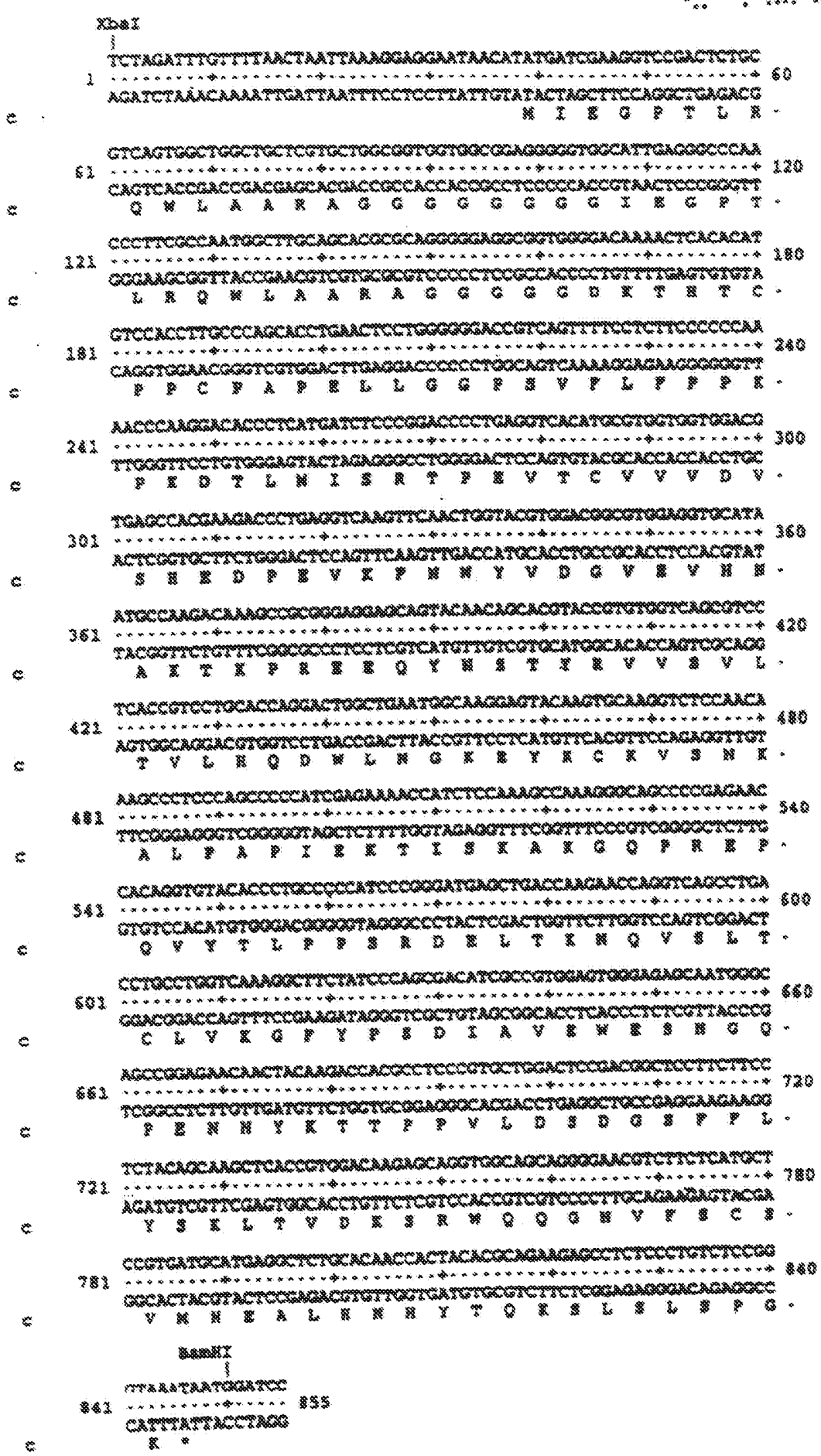
7. ábra



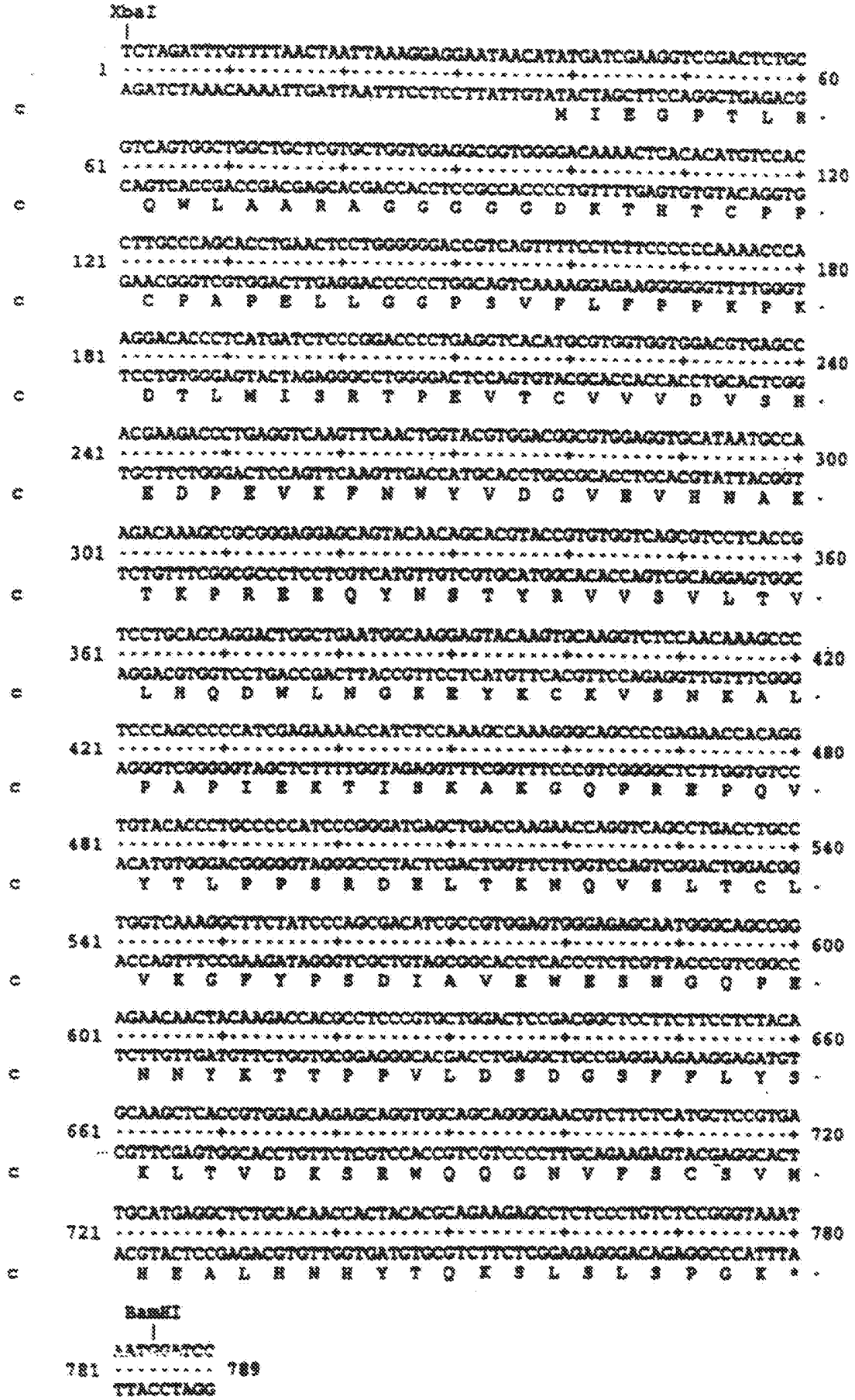
8. ábra



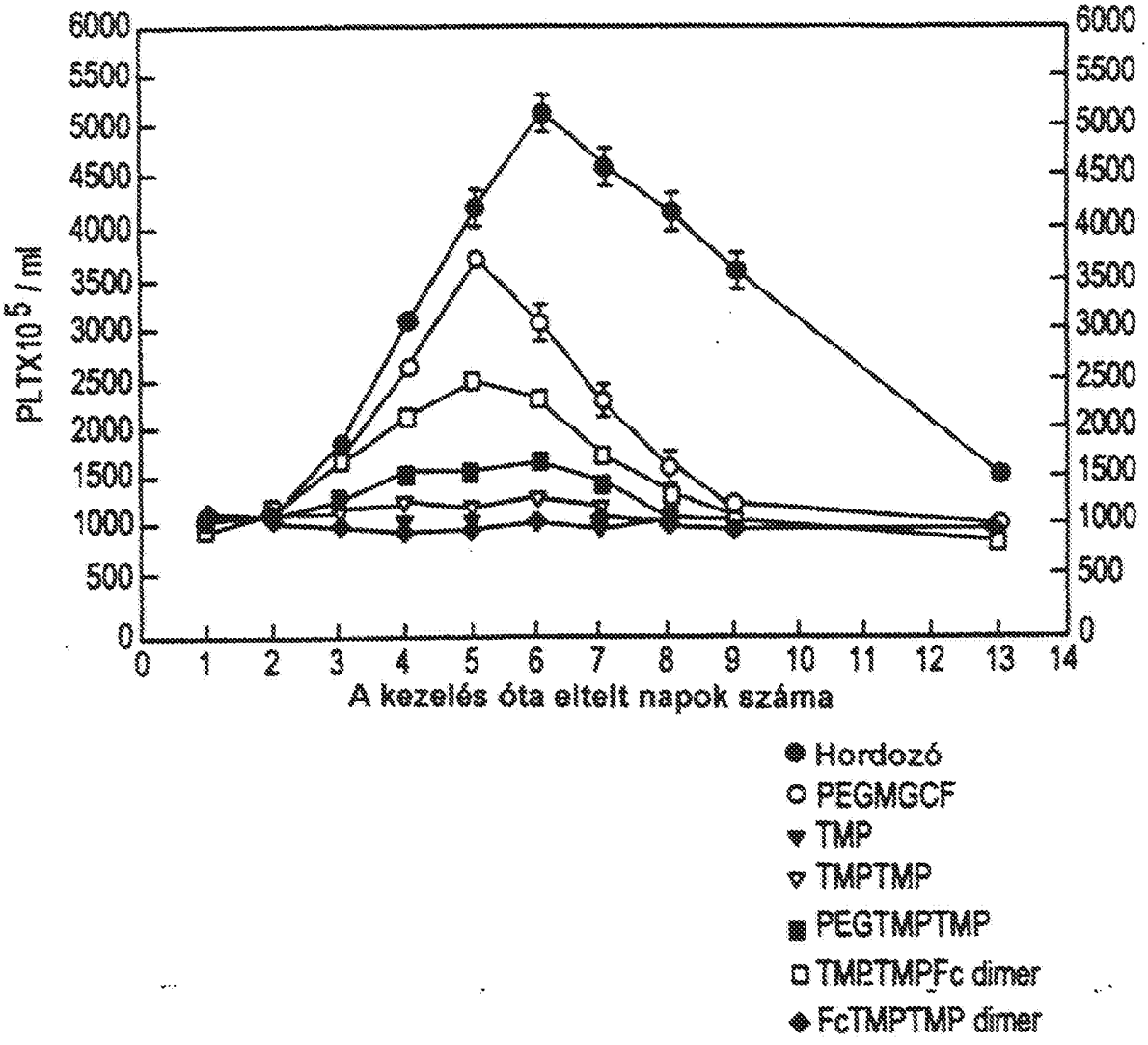
9. ábra



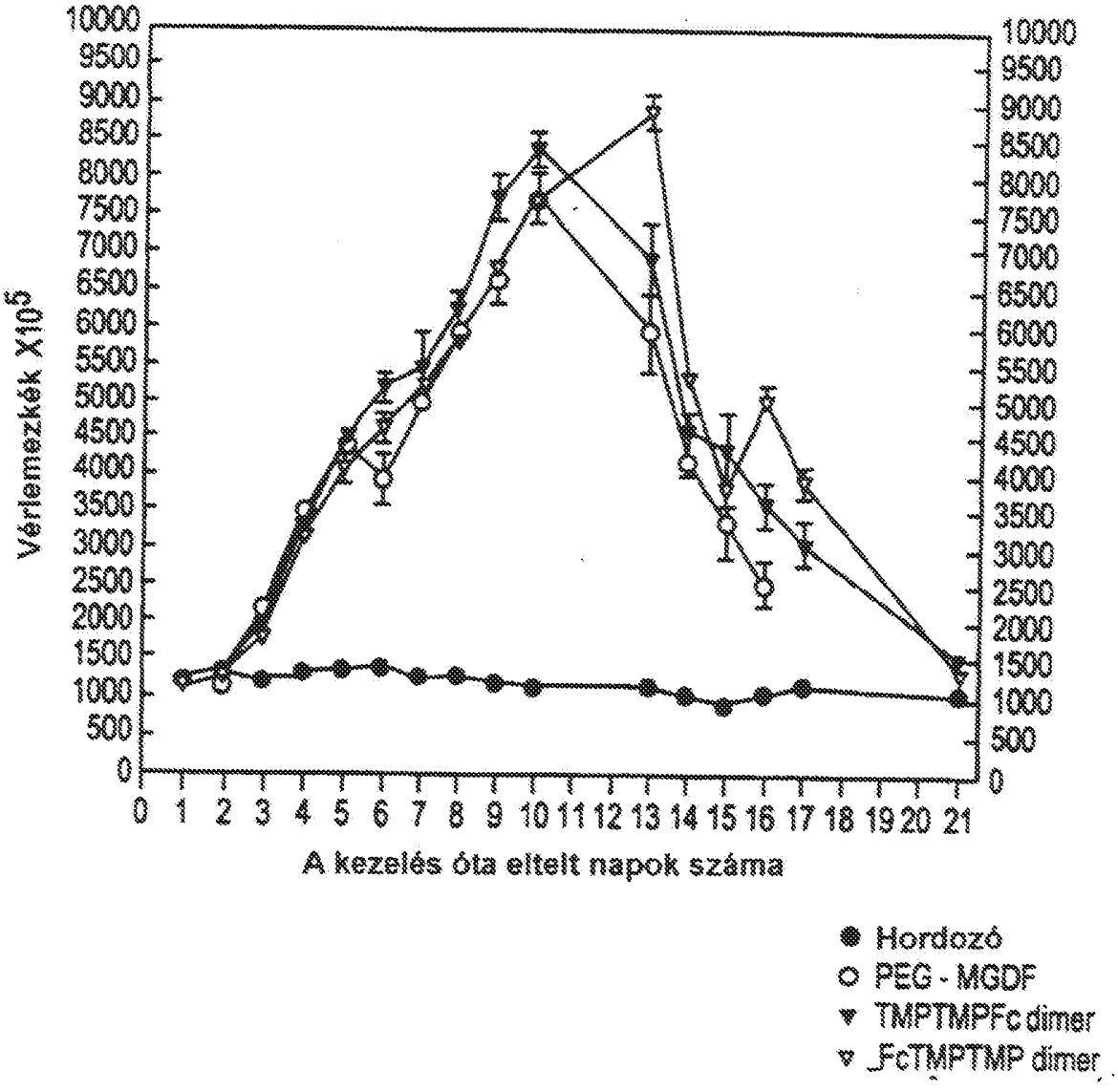
10. ábra



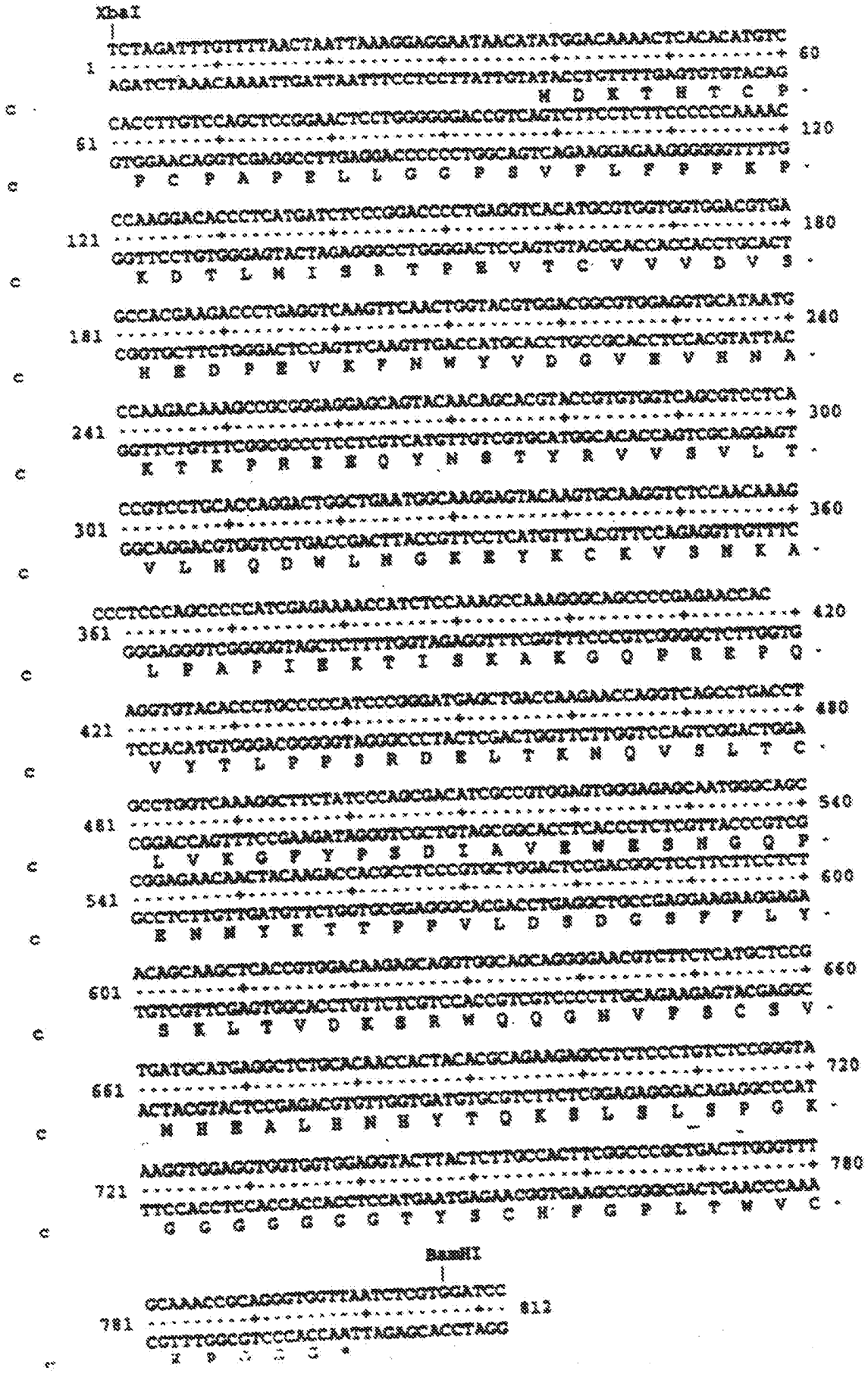
11. ábra


PLTX10^5 / ml
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
A kezelés óta eltelt napok száma
Hordozó
PEGMGCF
TMP
TMPTMP
PEGTMPTMP
TMPTMPFc dimer
FcTMPTMP dimer

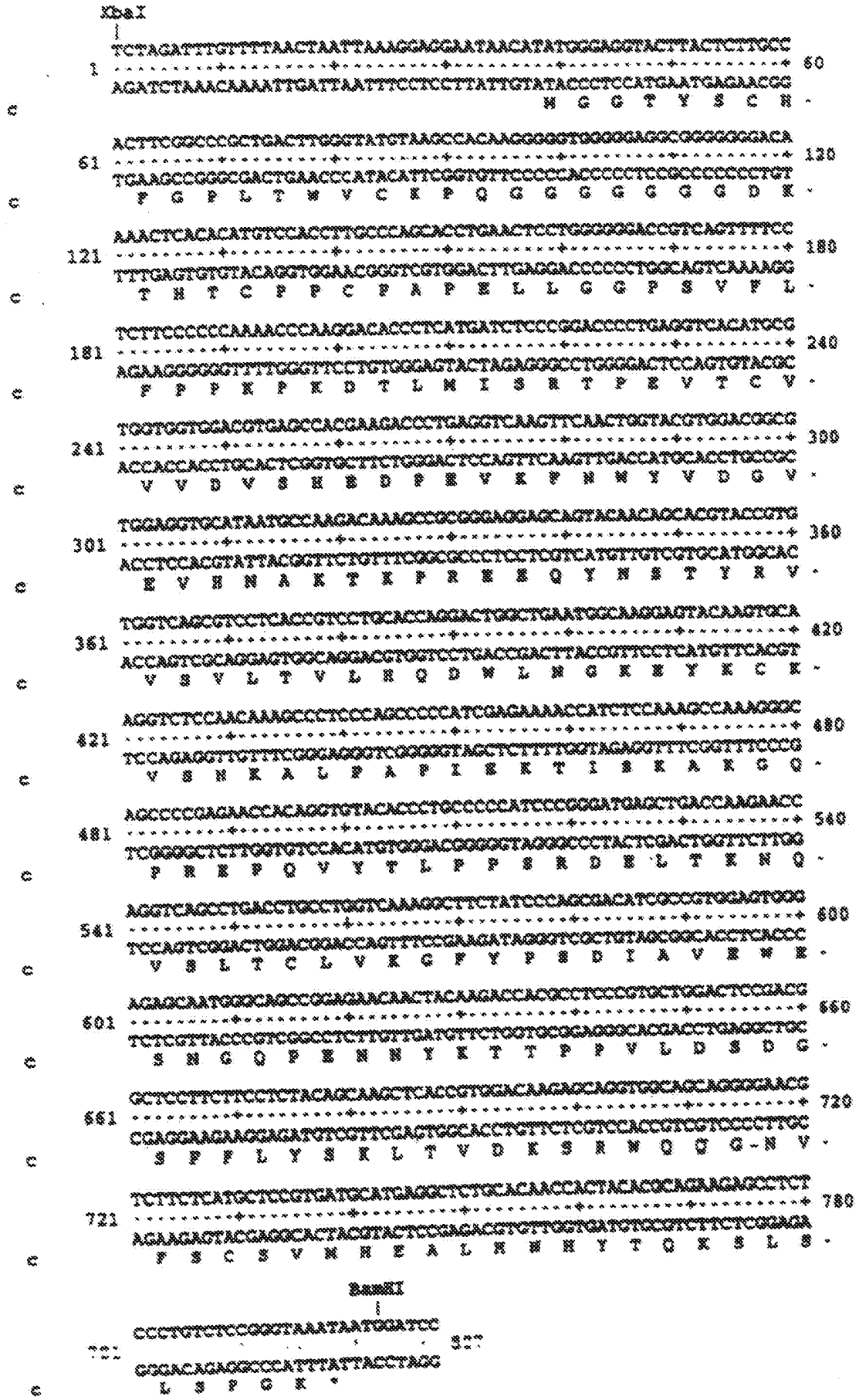
12. ábra


Vérlemezkék X10^5
10000
9500
9000
8500
8000
7500
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
A kezelés óta eltelt napok száma
Hordozó
PEG - MGDF
TMPTMPFc dimer
FcTMPTMP dimer

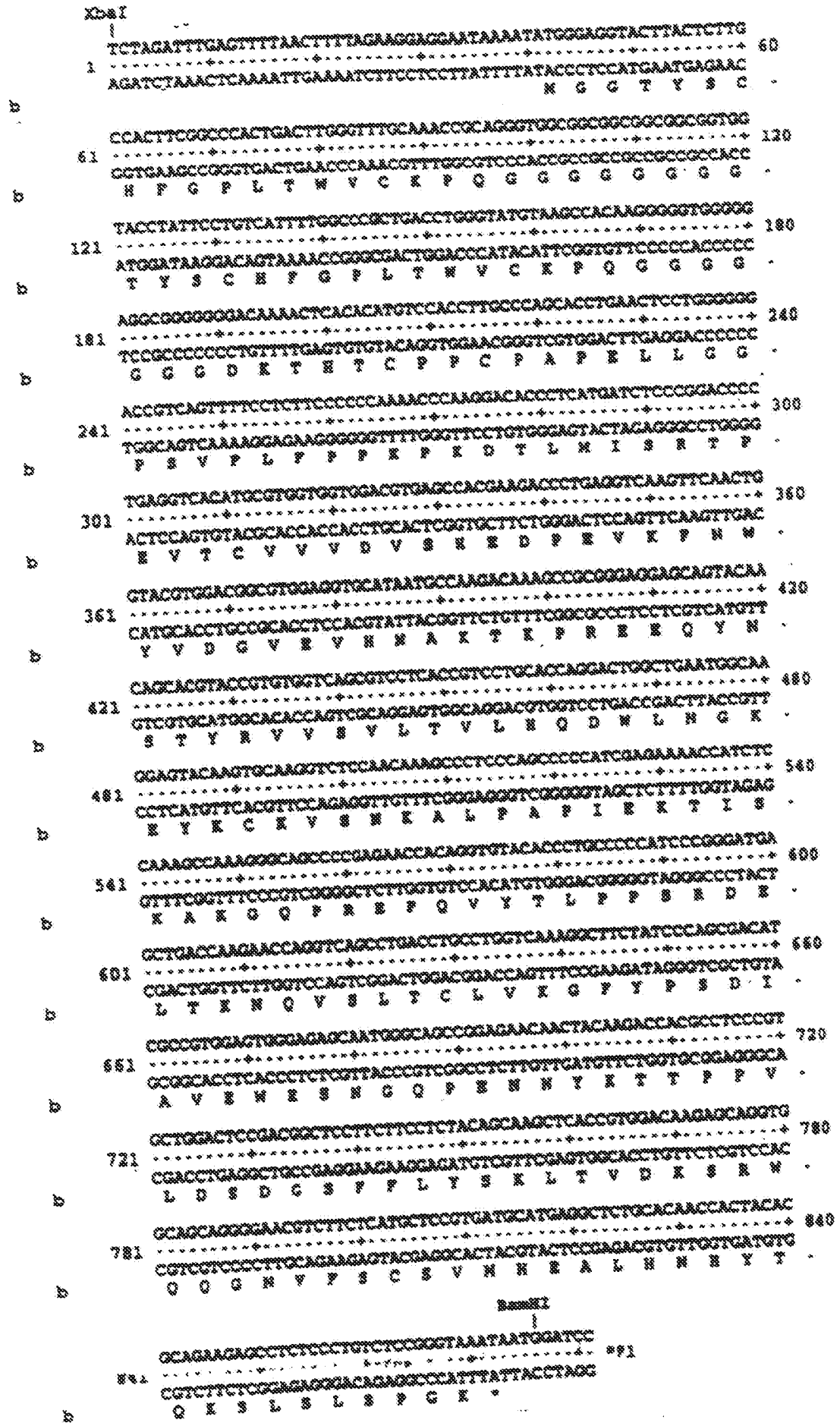
13. ábra



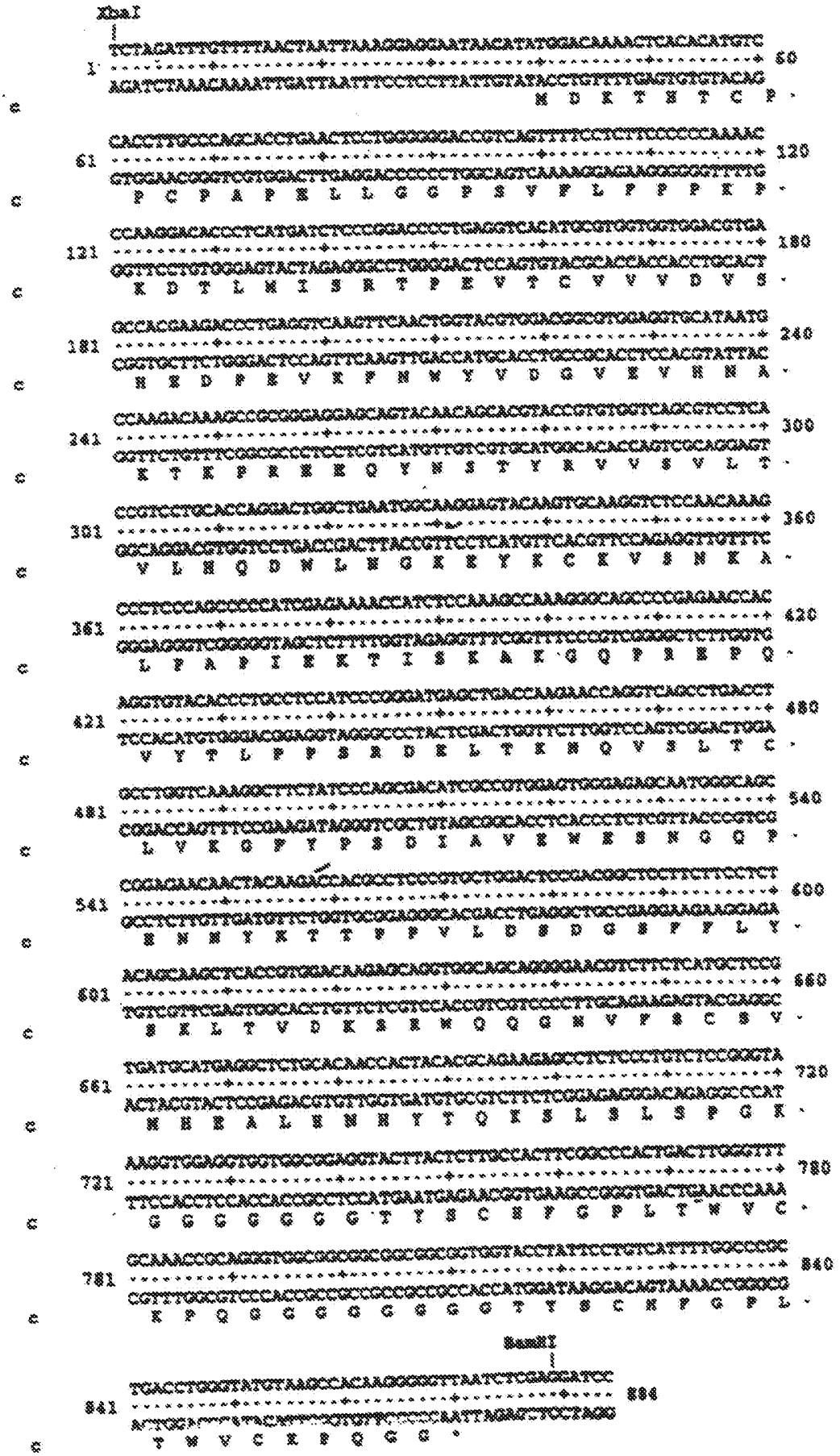
14. ábra



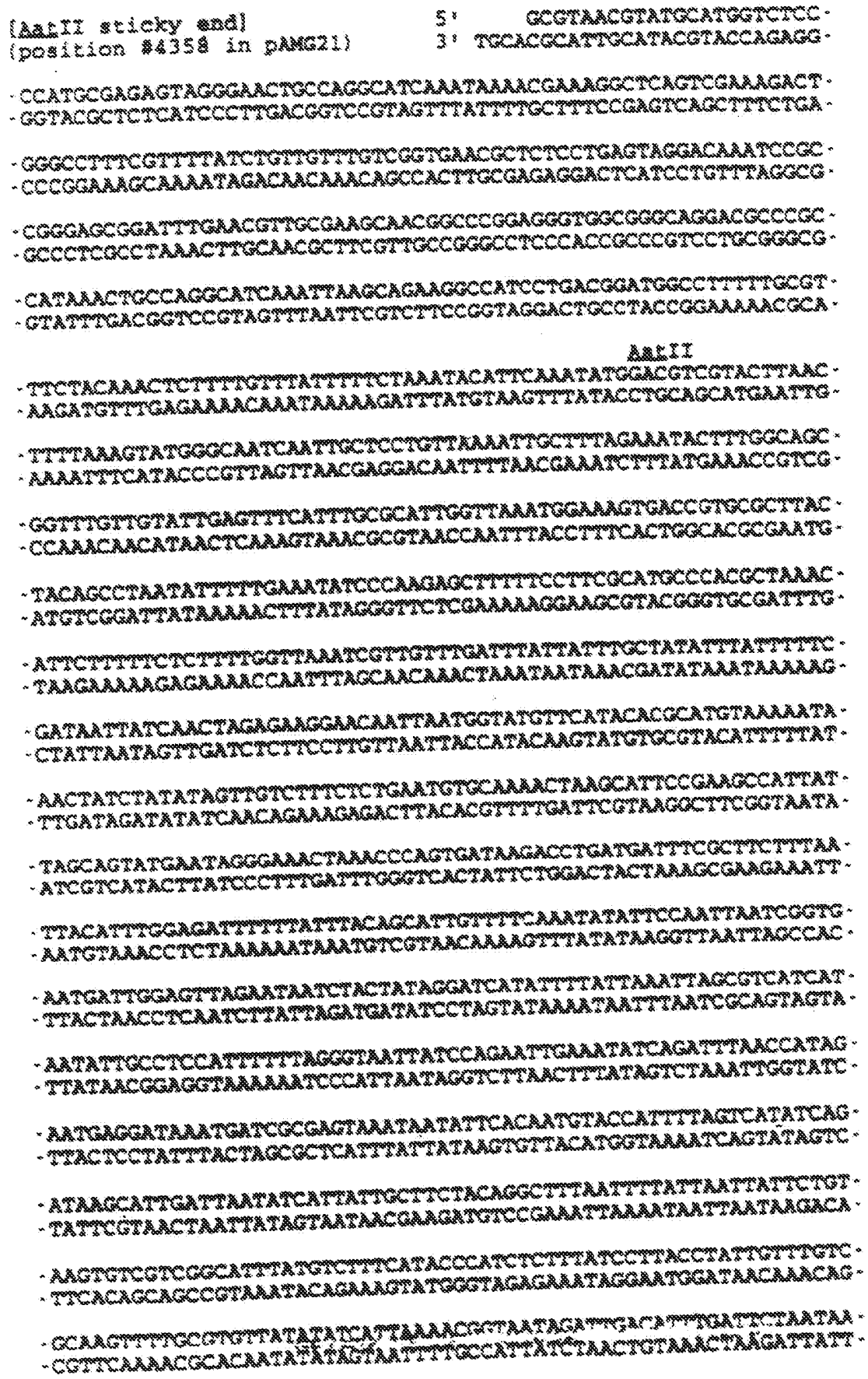
15. ábra



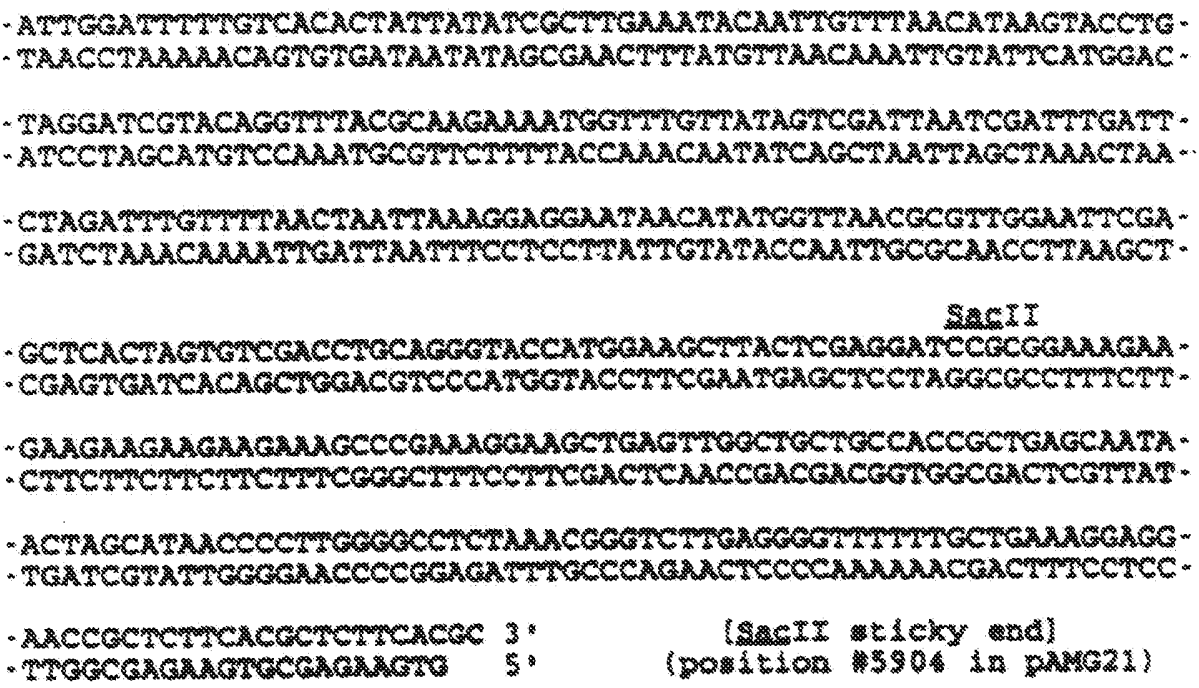
16. ábra



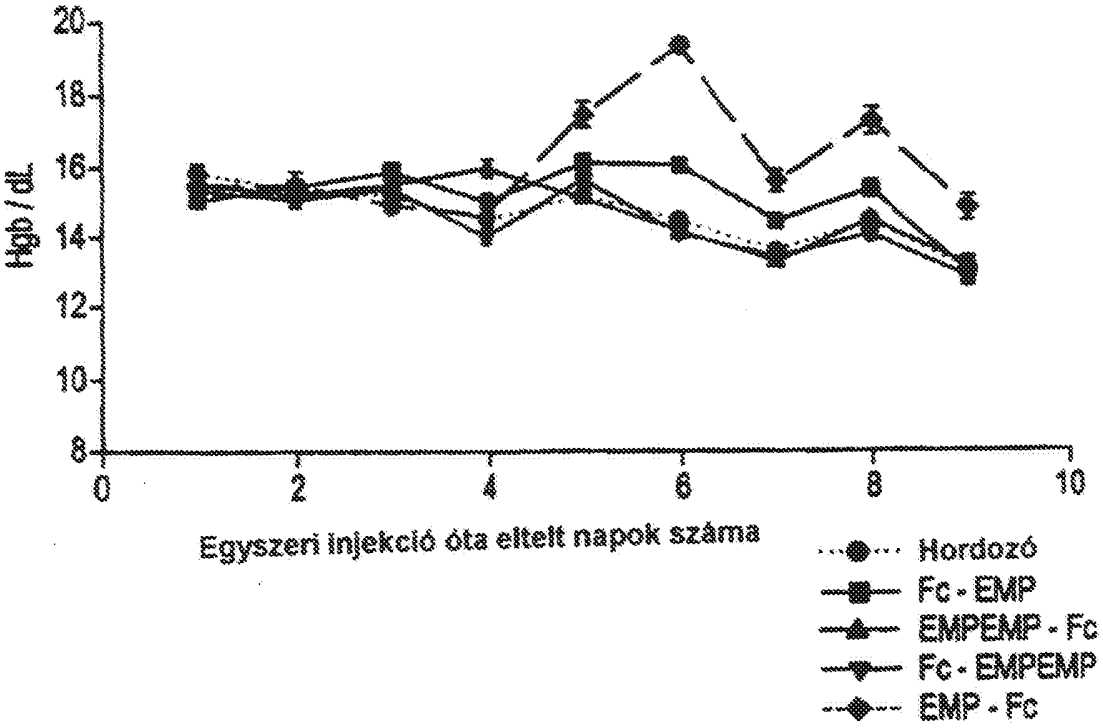
17A ábra


[AatII sticky end]
(position #4358 in pAMG21)
5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
3' TGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-
AatII

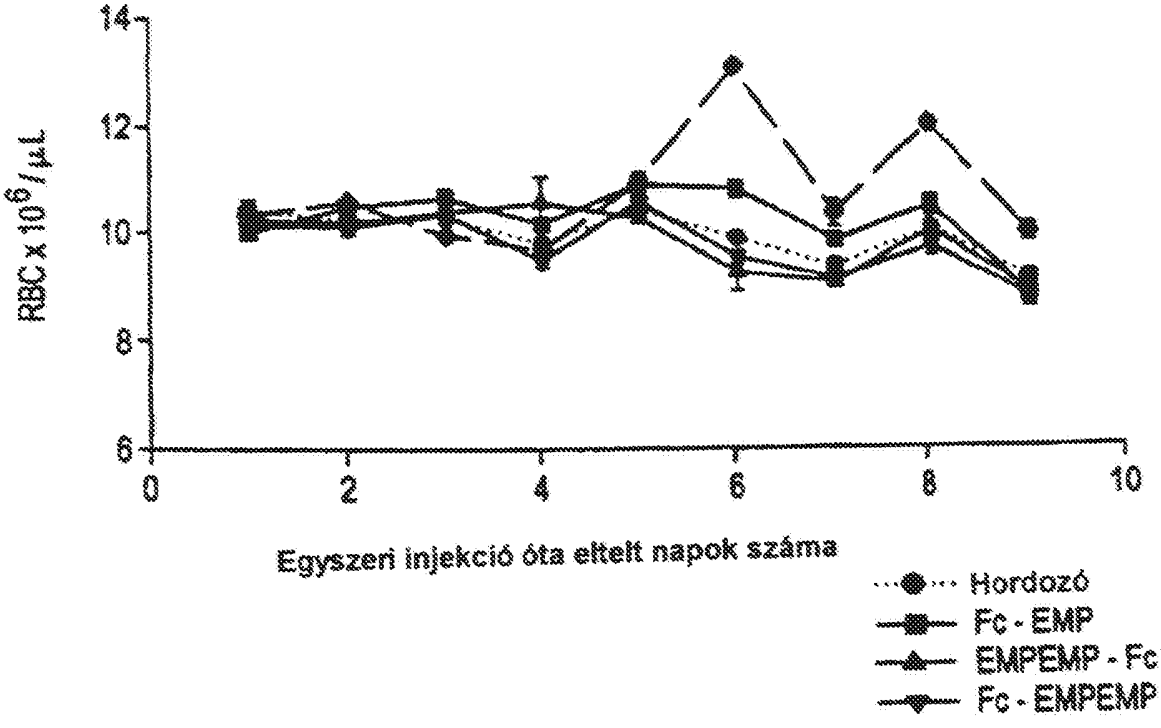
17B. ábra


-ATTGGATTTTTGTCACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAACATAAGTACCTG-
-TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTTATGTTAACAAATTGTATTCATGGAC-
-TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGTTATAGTCGATTAATCGATTTGATT-
-ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTTTACCAAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-
-CTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGA-
-GATCTAAACAAAATTGATTAATTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-
SacII
-GCTCACTAGTGTCGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-
-CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCATGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCGCCTTTCTT-
-GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
-CTTCTTCTTCTTCTTTCGGGCTTTCCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-
-ACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAGGAGG-
-TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTTGCCCAGAACTCCCCAAAAAACGACTTTCCTCC-
-AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3'
-TTGGCGAGAAGTGCGAGAAGTG 5'
(SacII sticky end)
(position #5904 in pAMG21)

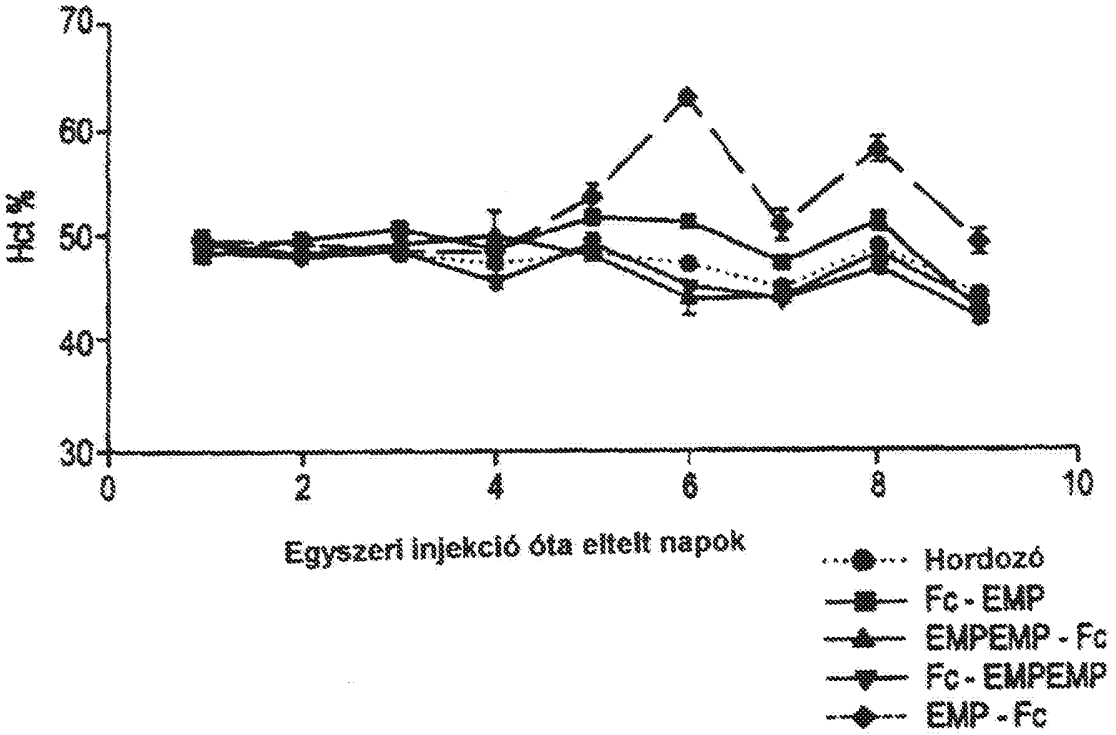
18A-1. ábra



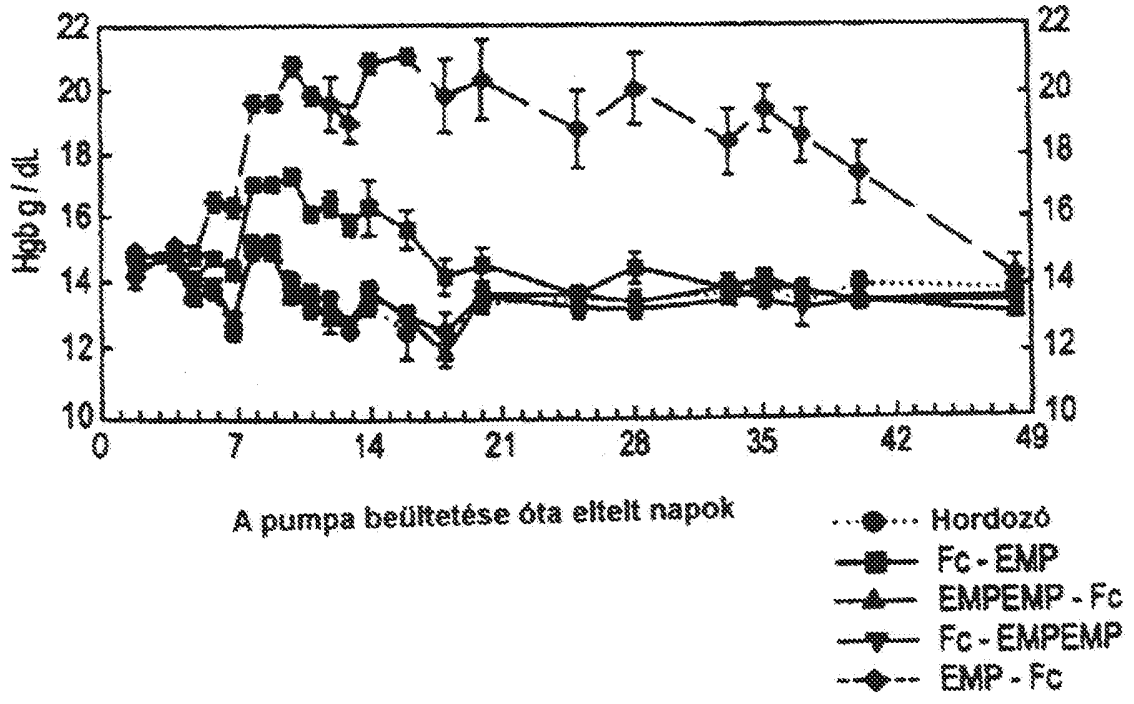
18A-2. ábra



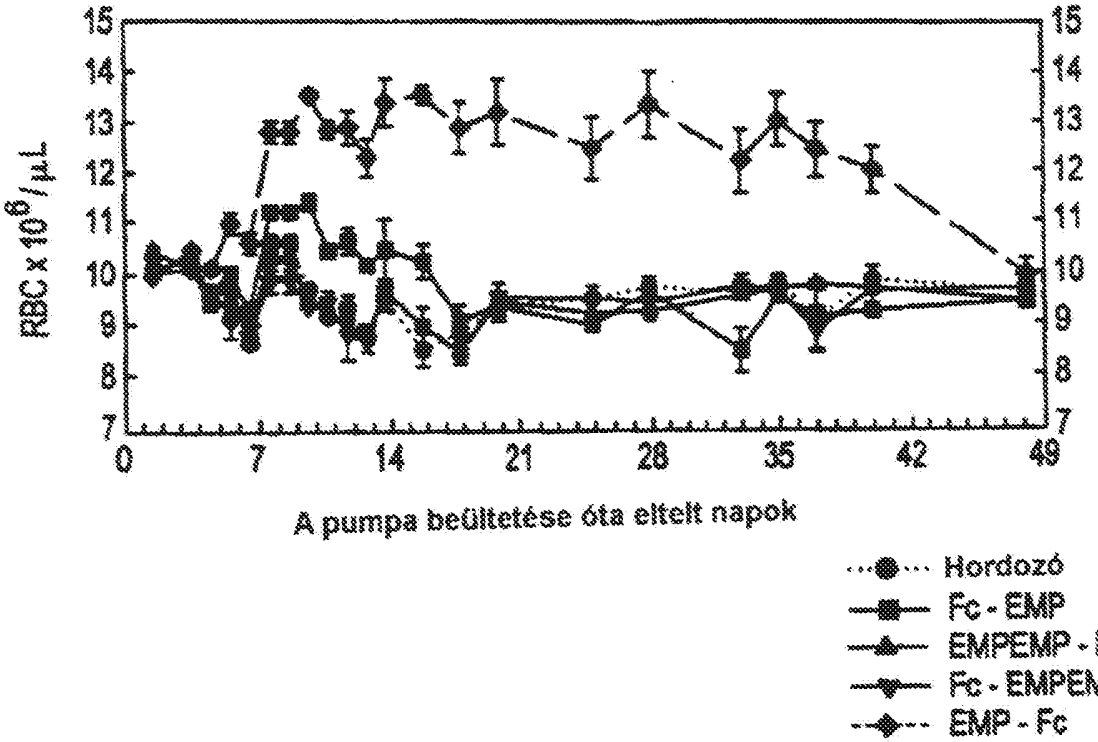
18A-3. ábra



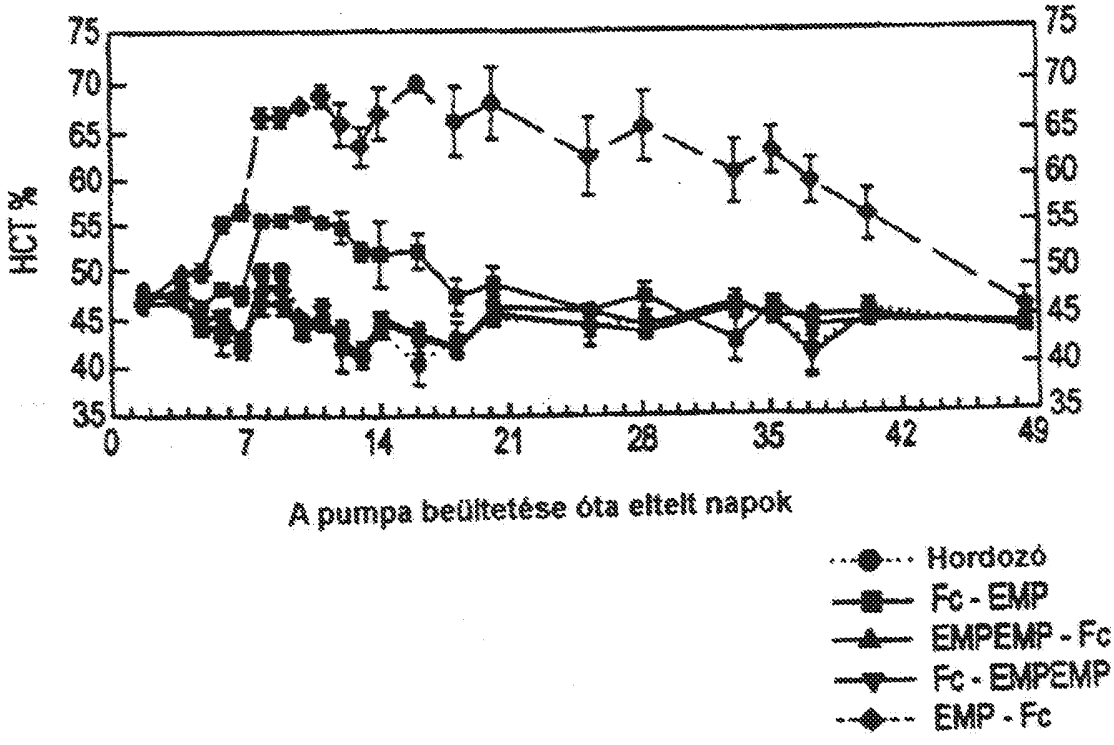
18B-1. ábra



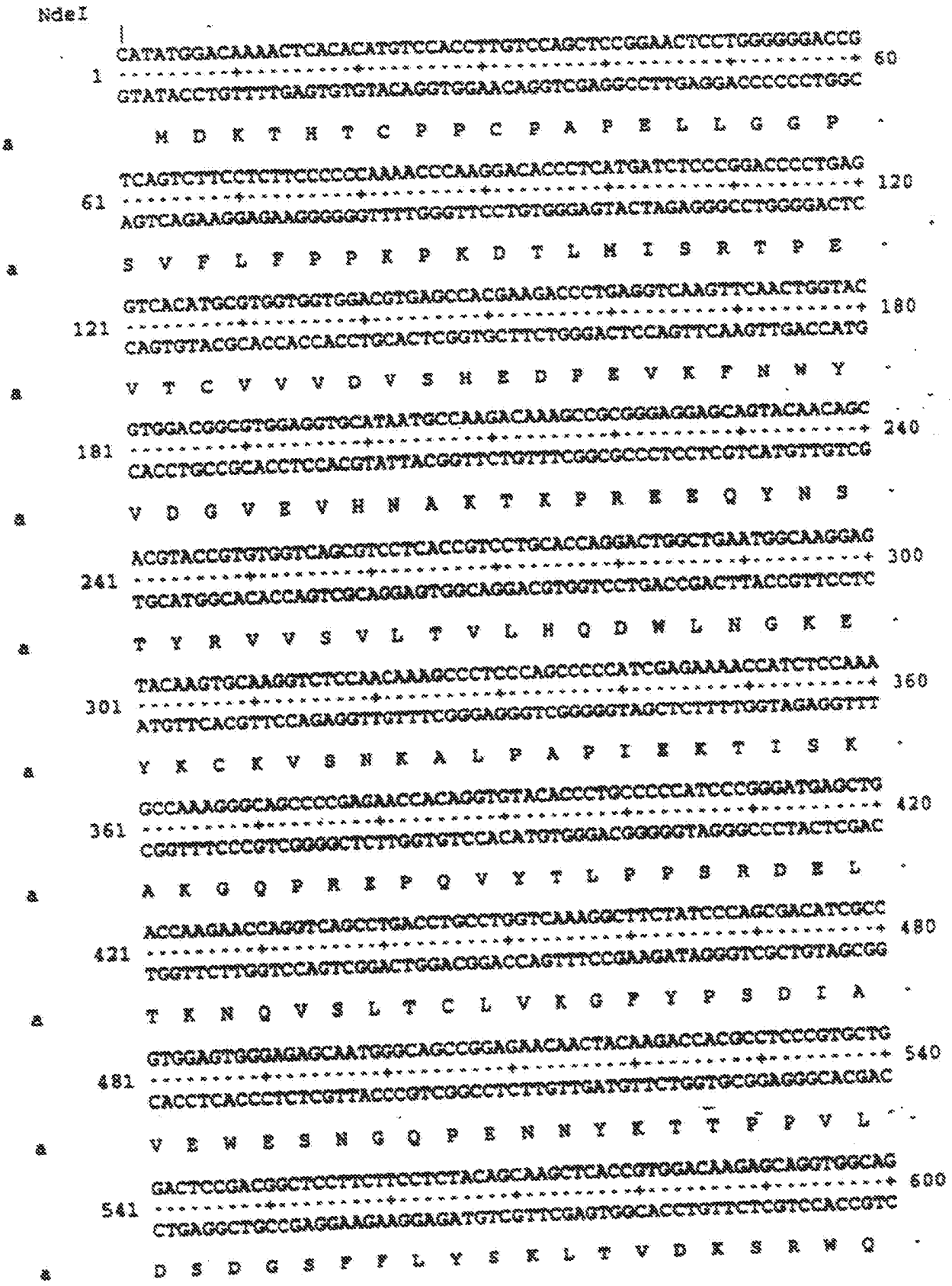
18B2. ábra



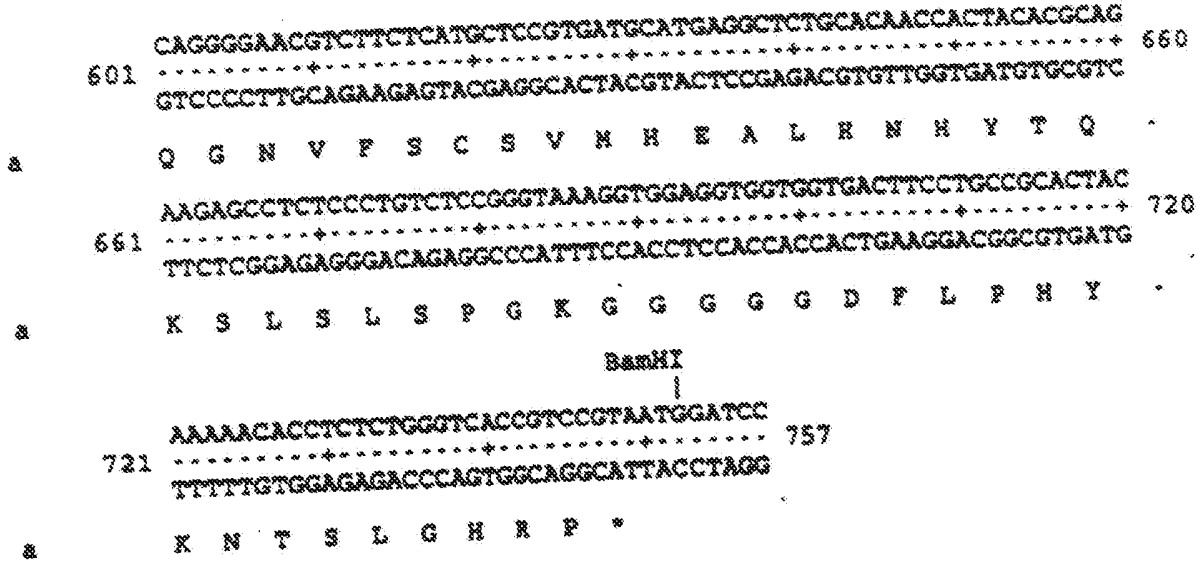
18B3. ábra



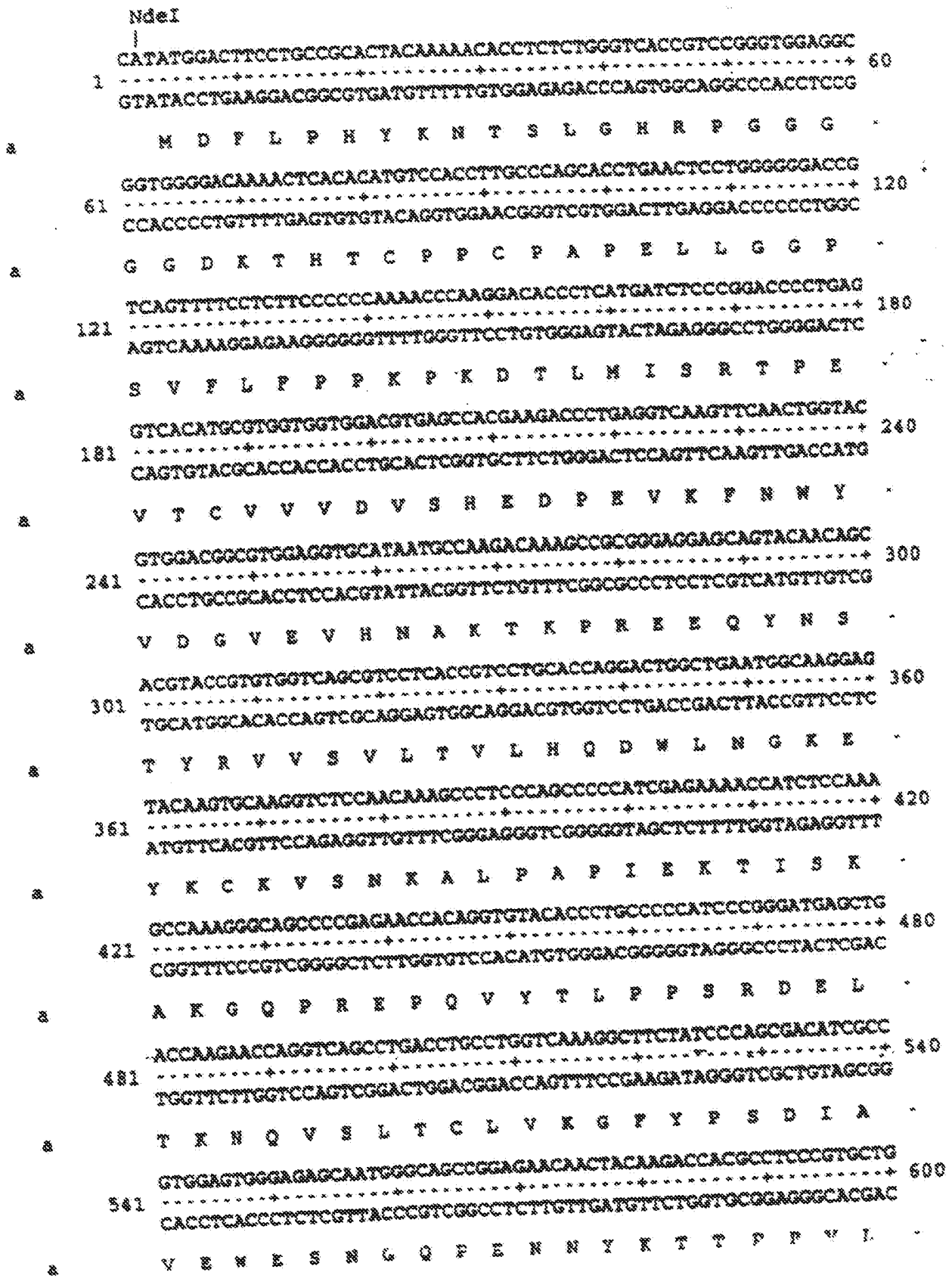
19A ábra


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q
a
a
a

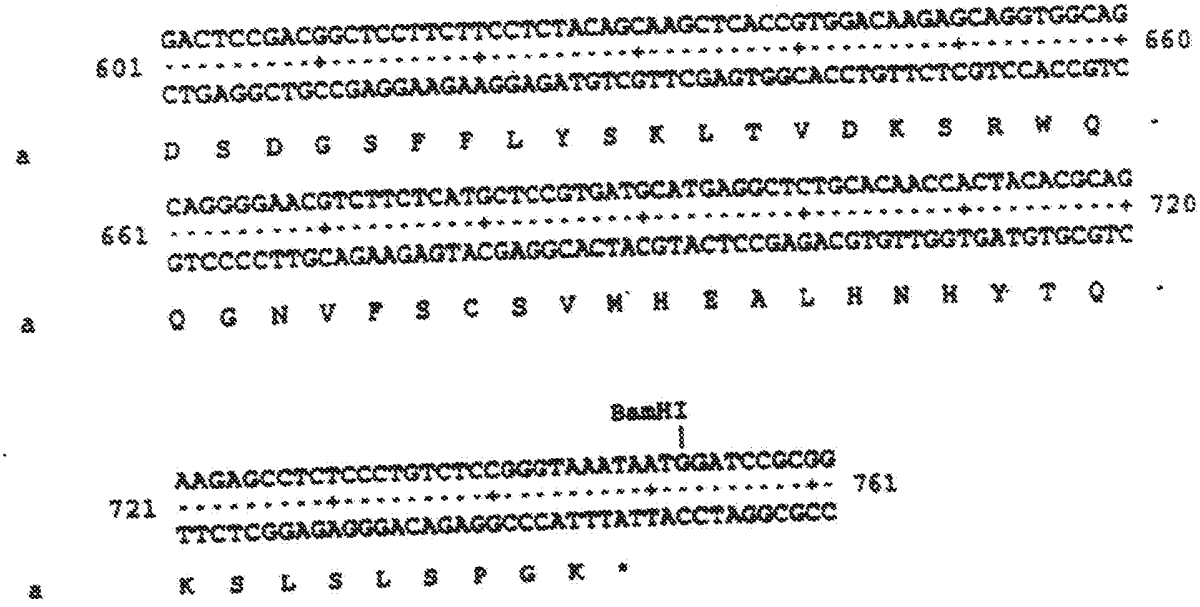
19B. ábra


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
660
Q G N V F S C S V H H E A L R N H Y T Q
a
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTGACTTCCTGCCGCACTAC
661
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCACTGAAGGACGGCGTGATG
720
K S L S L S P G K G G G G G D F L P H Y
a
BamHI
AAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGTAATGGATCC
721
TTTTTGTGGAGAGACCCAGTGGCAGGCATTACCTAGG
757
K N T S L G H R P *
a

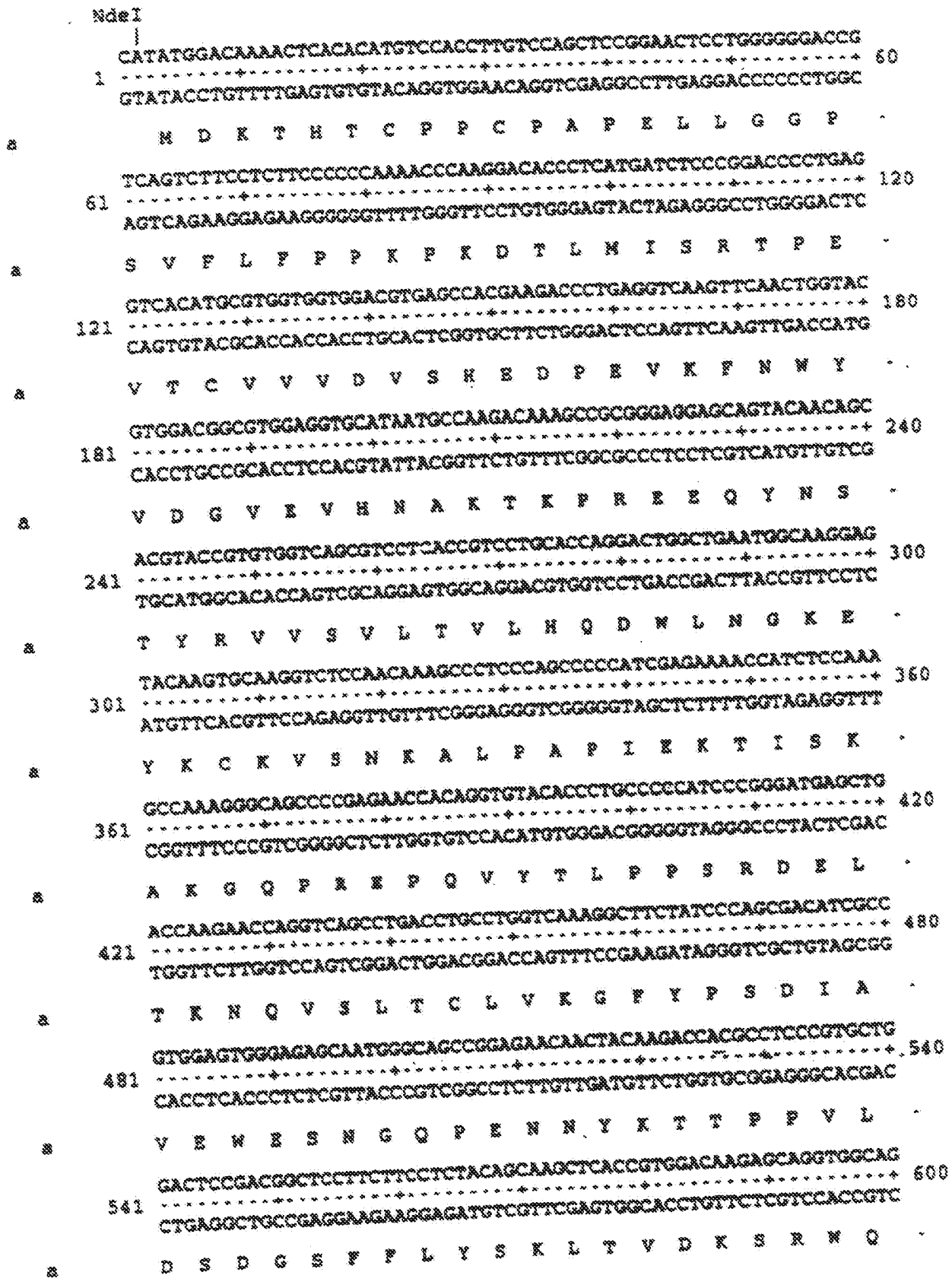
20A ábra


NdeI
CATATGGACTTCCTGCCGCACTACAAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGGGTGGAGGC
GTATACCTGAAGGACGGCGTGATGTTTTTGTGGAGACCCAGTGGCAGGCCCACCTCCG
M D F L P H Y K N T S L G H R P G G G
GGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
CCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

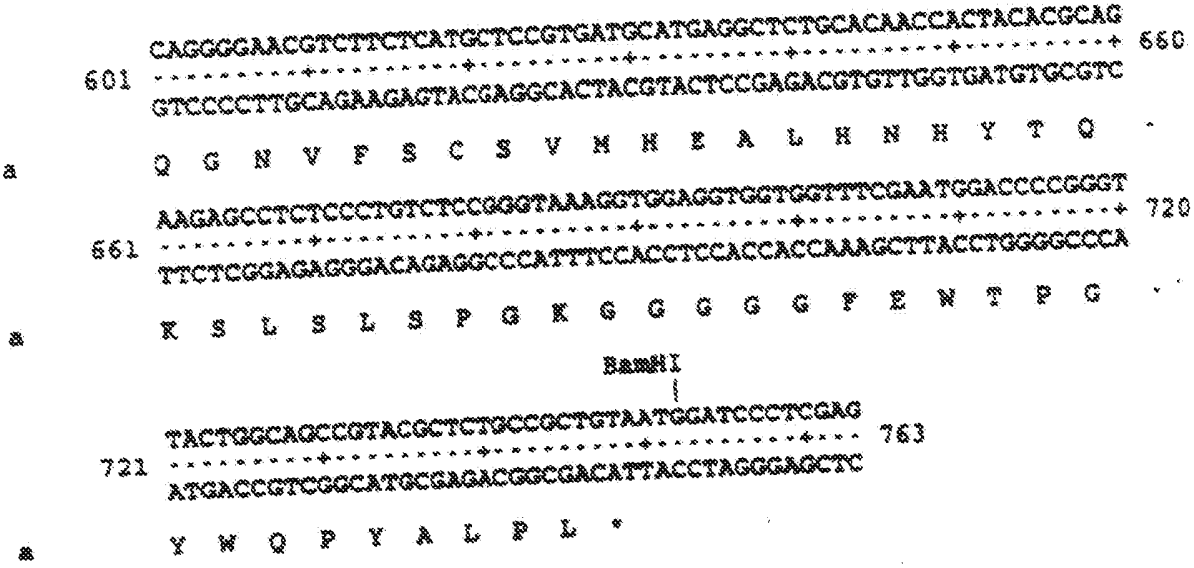
20B. ábra


GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
601
660
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q
a
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
661
720
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
a
BamHI
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCCGCGG
721
761
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGGCGCC
K S L S L S P G K *
a

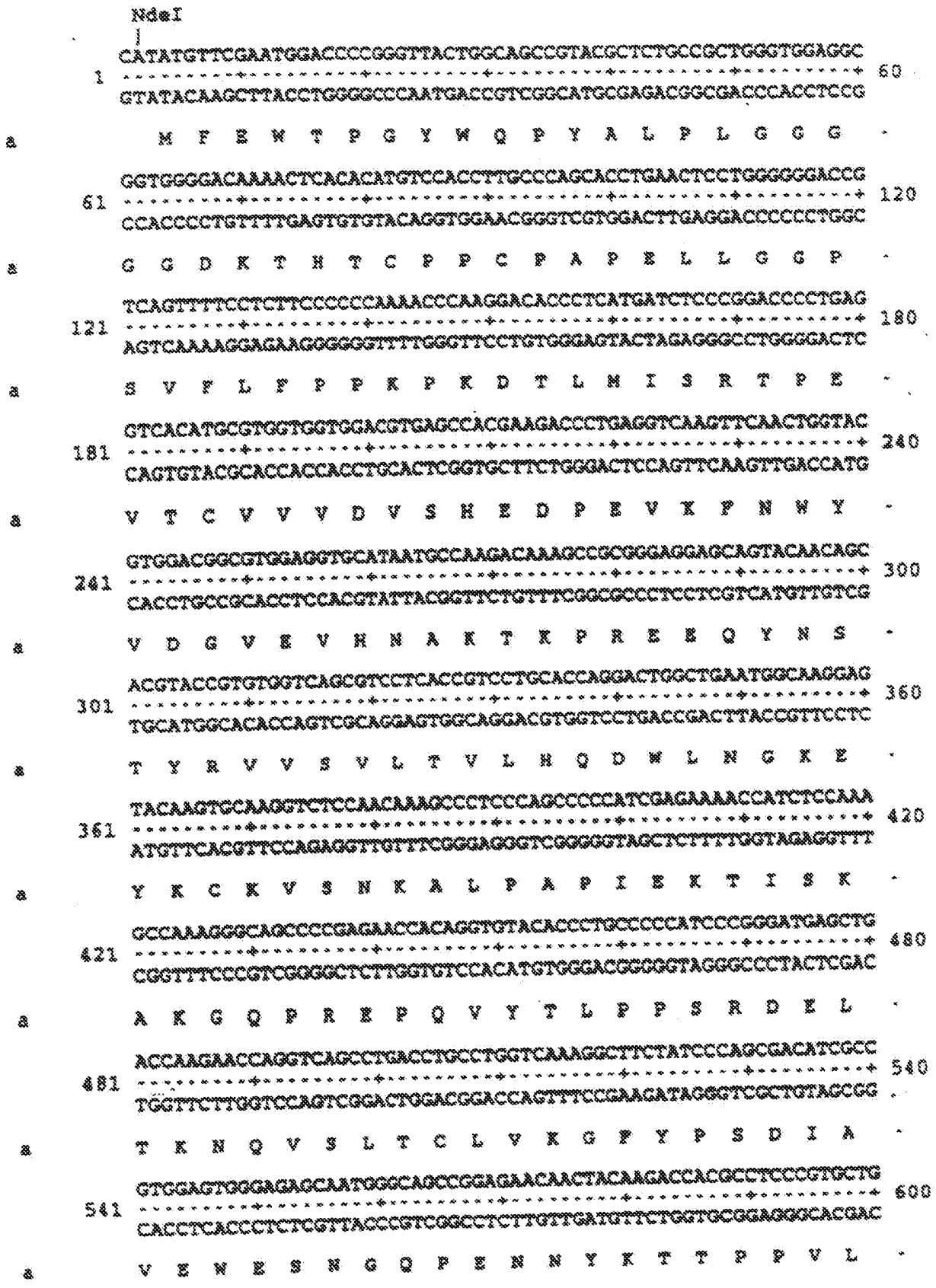
21A ábra


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG 60
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG 120
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC 180
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC 240
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG 300
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA 360
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG 420
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC 480
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG 540
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG 600
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

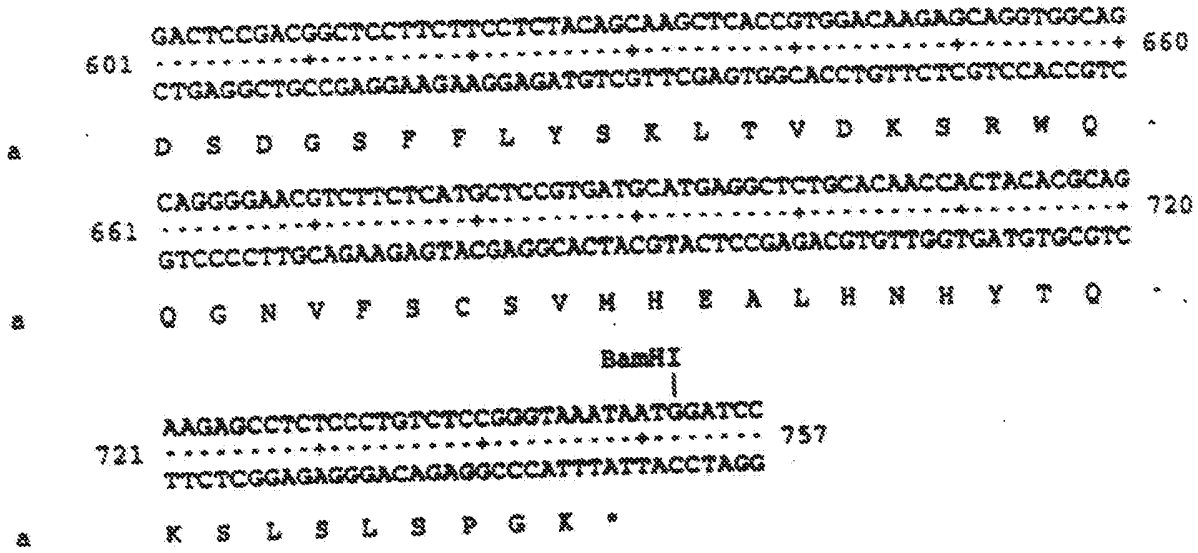
21B. ábra


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
660
Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
a
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTTCGAATGGACCCCGGGT
661
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAAAGCTTACCTGGGGCCCA
720
K S L S L S P G K G G G G G F E W T P G
a
BamHI
TACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGTAATGGATCCCTCGAG
721
ATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACATTACCTAGGGAGCTC
763
Y W Q P Y A L P L *
a

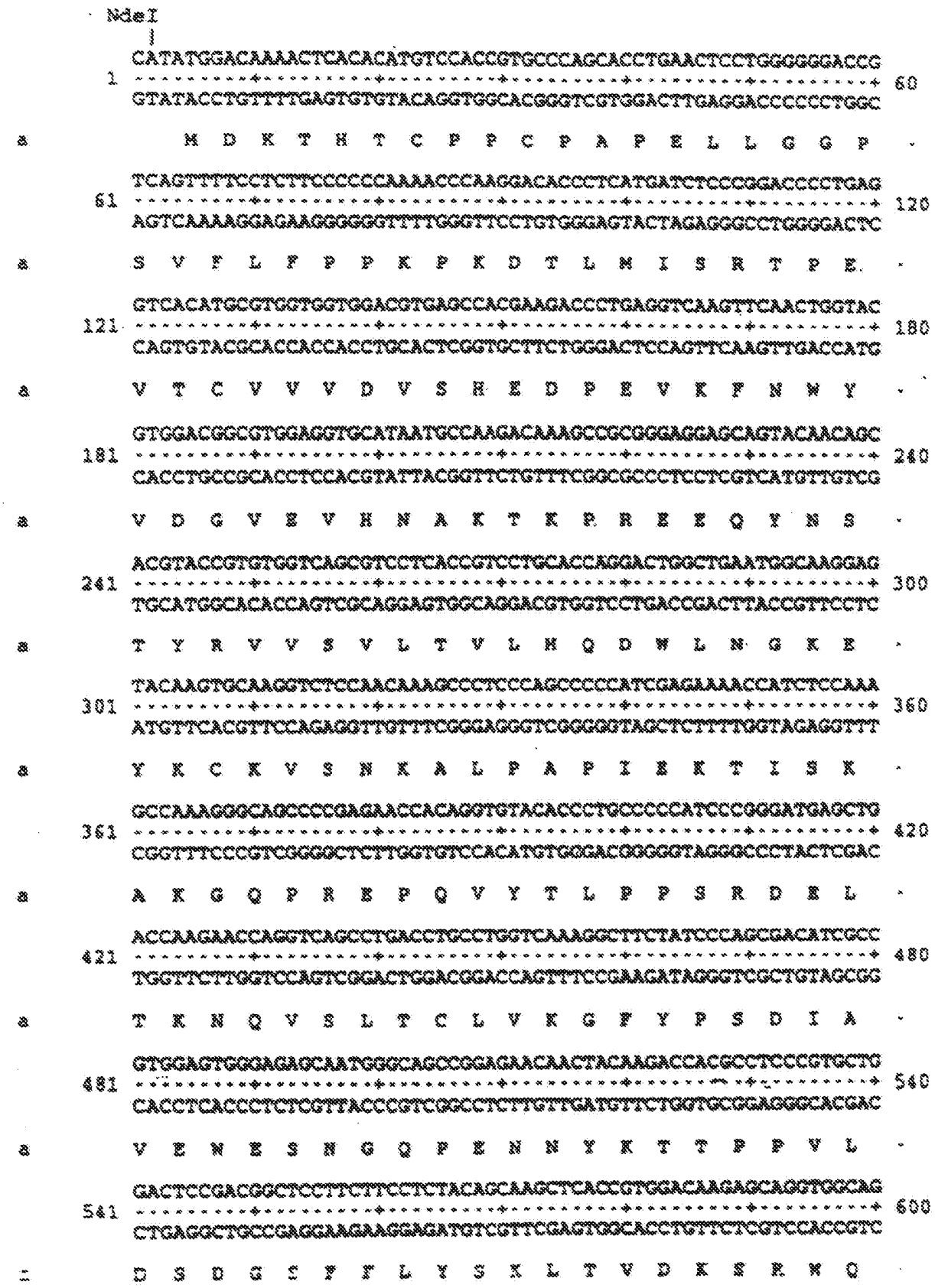
22A ábra


NdeI
CATATGTTCGAATGGACCCCGGGTTACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGGGTGGAGGC
GTATACAAGCTTACCTGGGGCCCAATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACCCACCTCCG
M F E W T P G Y W Q P Y A L P L G G G
GGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
CCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

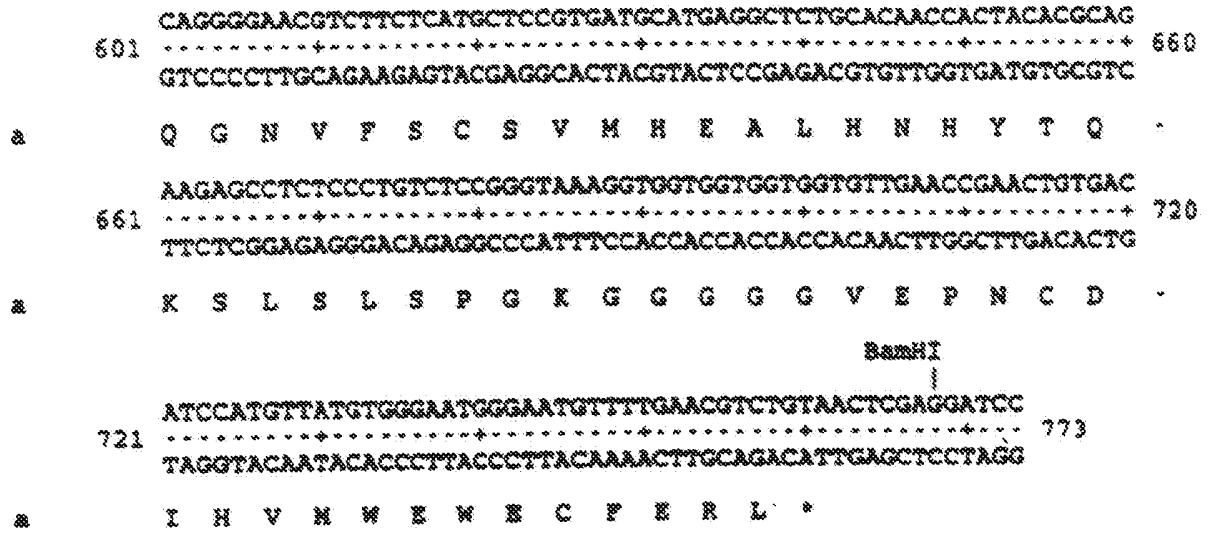
22B. ábra


GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
601
660
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q
CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
661
720
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a
Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
BamHI
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
721
757
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a
K S L S L S P G K *

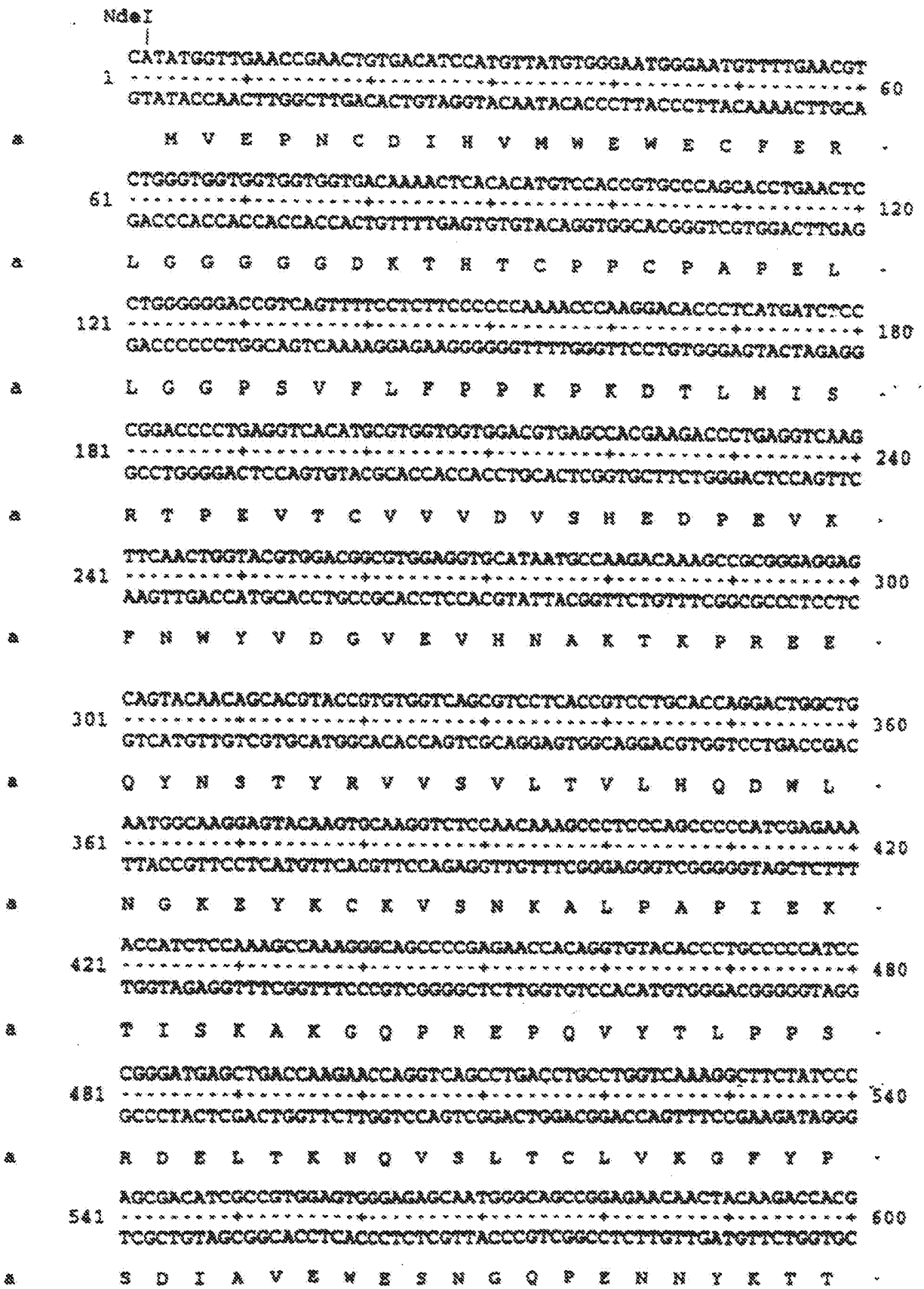
23A ábra


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC
M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
TCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

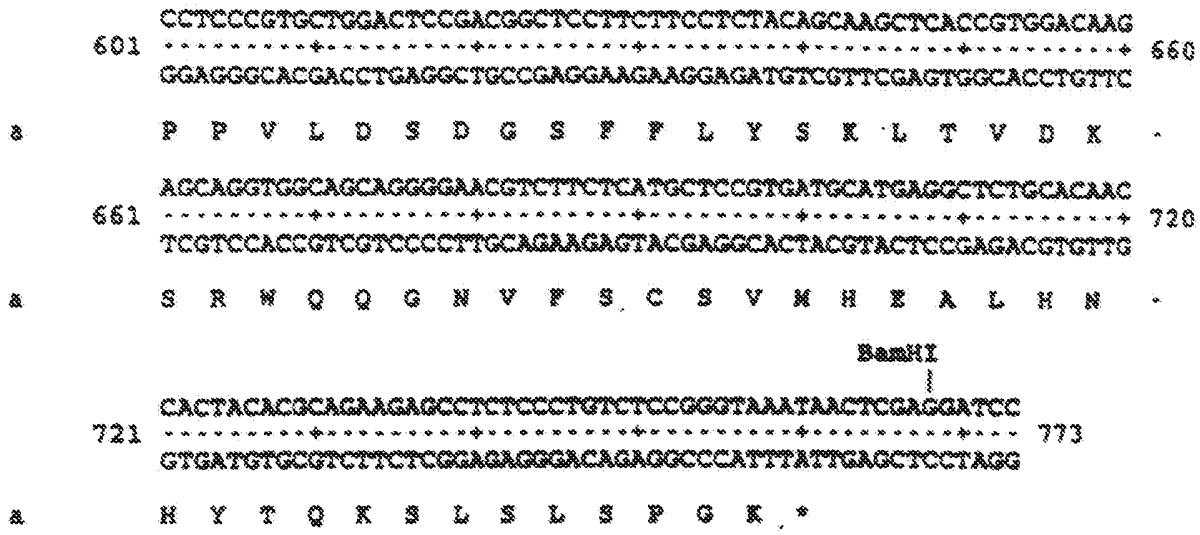
23B. ábra


CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGTGGTGGTGGTGTTGAACCGAACTGTGAC
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCACCACCACCACAACTTGGCTTGACACTG
a K S L S L S P G K G G G G G G V E P N C D
BamHI
ATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCTGTAACTCGAGGATCC
721
773
TAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCAGACATTGAGCTCCTAGG
a I H V N W E W N C F E R L *

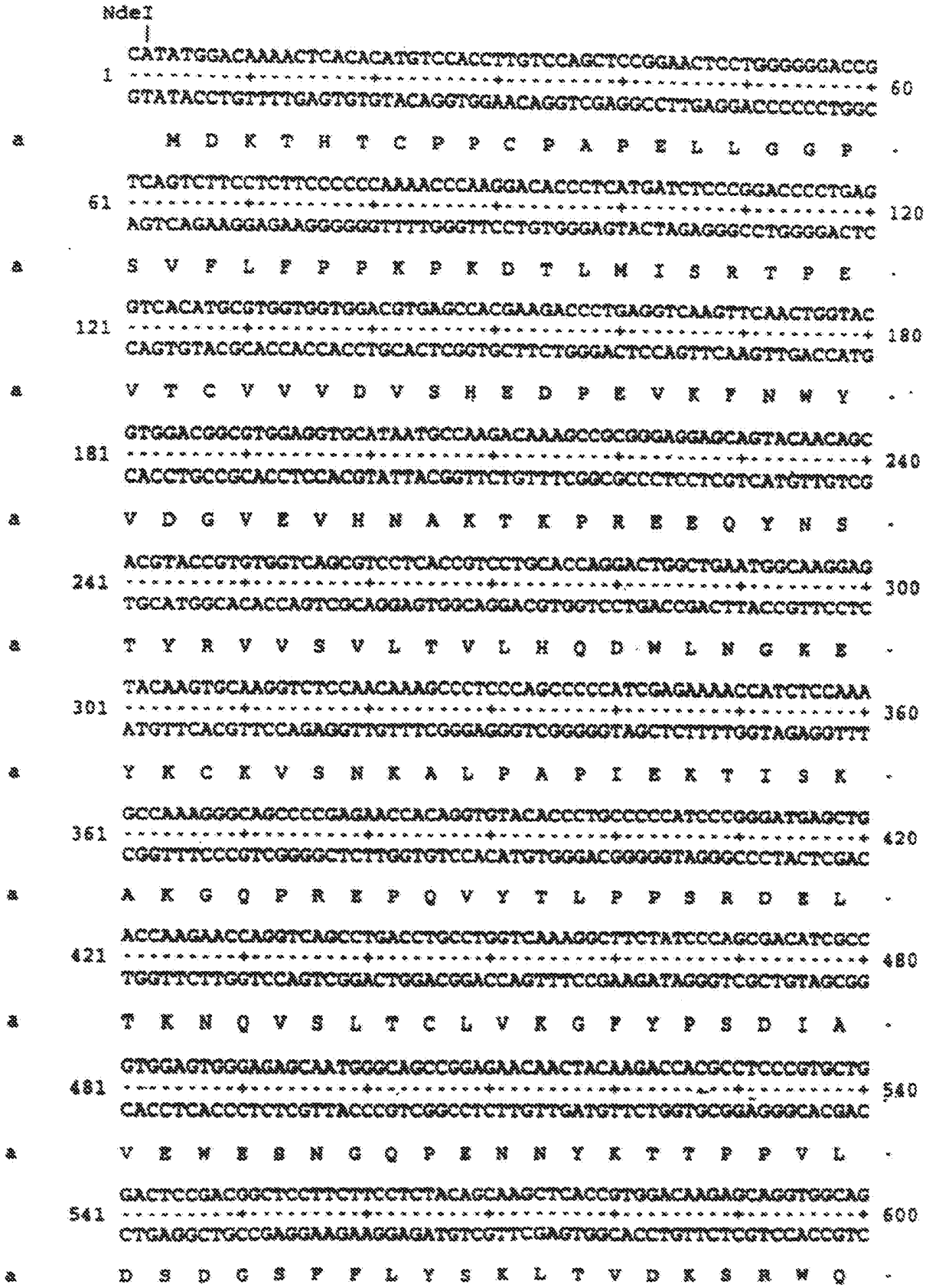
24A ábra


NdeI
CATATGGTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGT
GTATACCAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACTTGCA
a M V E P N C D I H V M W E W E C F E R
CTGGGTGGTGGTGGTGGTGACAAAACTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
GACCCACCACCACCACCACTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAG
a L G G G G G D K T H T C P P C P A P E L
CTGGGGGGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC
GACCCCCCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGG
a L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S
CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
GCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTC
a R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
AAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTC
a F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E
CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
GTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGAC
a Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L
AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA
TTACCGTTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTT
a N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K
ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
TGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGG
a T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S
CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
GCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGG
a R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
TCGCTGTAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGC
a S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T

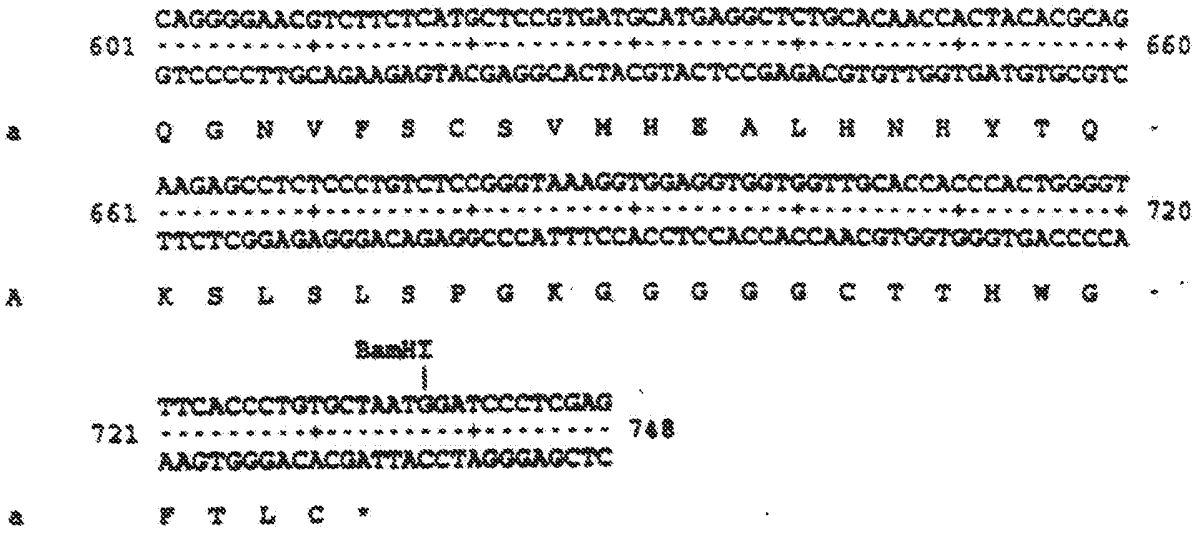
24B. ábra


CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
601
660
GGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTC
a P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K .
AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
661
720
TCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTG
a S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N .
BamHI
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAACTCGAGGATCC
721
773
GTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTGAGCTCCTAGG
a H Y T Q K S L S L S P G K *

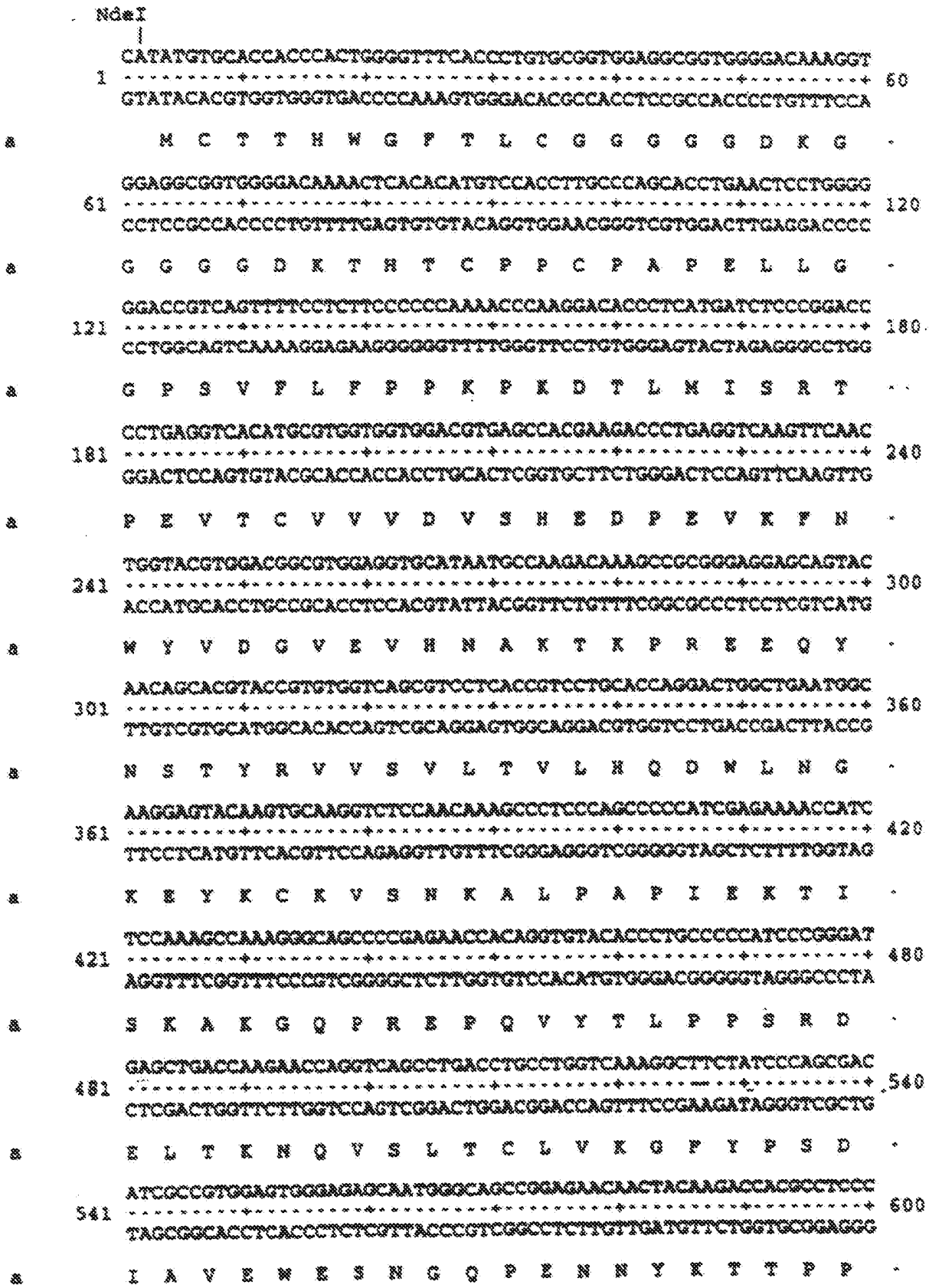
25A ábra


NdeI
CATATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC
a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P .
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .
GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .
ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCGTTCCTC
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .
TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
ATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .
GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
CACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L .
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q .

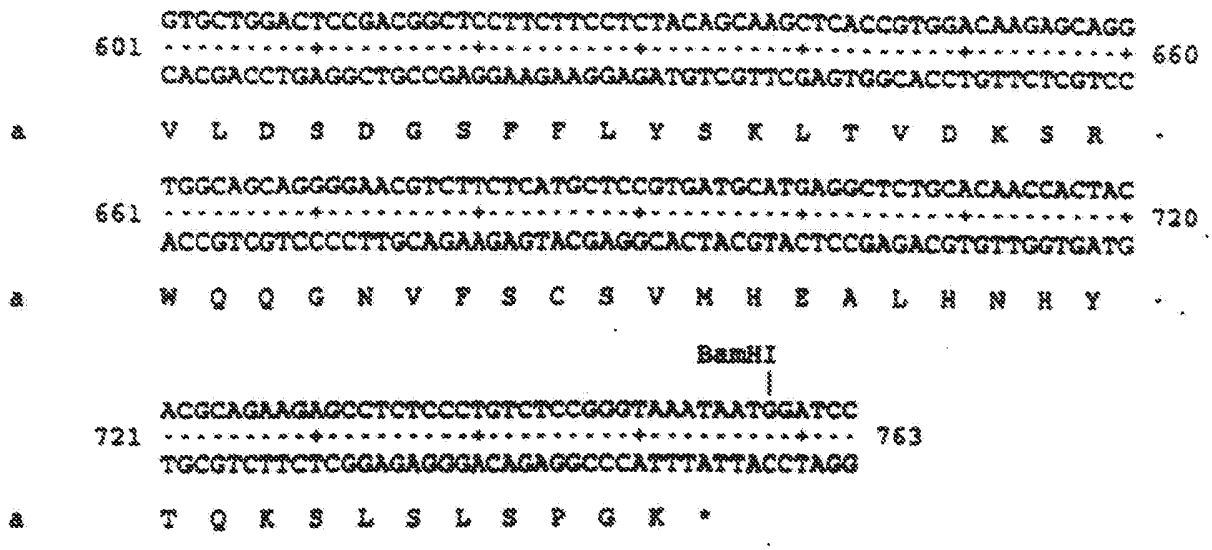
25B. ábra

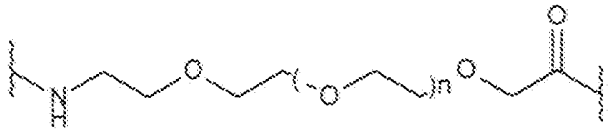

CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601
660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a Q G N V F S C S V M H E A L H N R Y T Q -
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTGCACCACCCACTGGGGT
661
720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAACGTGGTGGGTGACCCCA
A K S L S L S P G K G G G G G C T T H W G -
BamHI
TTCACCCTGTGCTAATGGATCCCTCGAG
721
748
AAGTGGGACACGATTACCTAGGGAGCTC
a F T L C *

26A ábra

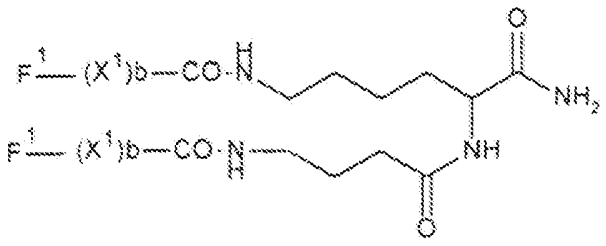

NdeI
CATATGTGCACCACCCACTGGGGTTTCACCCTGTGCGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAGGT
GTATACACGTGGTGGGTGACCCCAAAGTGGGACACGCCACCTCCGCCACCCCTGTTTCCA
a M C T T H W G F T L C G G G G G D K G
GGAGGCGGTGGGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
CCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCC
a G G G G D K T H T C P P C P A P E L L G
GGACCGTCAGTTTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGG
a G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T
CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
GGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTG
a P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC
ACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATG
a W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
TTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGACTTACCG
a N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TTCCTCATGTTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAG
a K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT
AGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTA
a S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D
GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
CTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTG
a E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D
ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC
TAGCGGCACCTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTTGATGTTCTGGTGCGGAGGG
a I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P

26B. ábra


GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
601
660
CACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCC
a V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
661
720
ACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATG
a W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y
BamHI
ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
721
763
TGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a T Q K S L S L S P G K *



(VI)



(VII)